ISSN 1727-5741

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця
Українська асоціація лікарів-
дерматовенерологів і косметологів

№ 2 (65)
2017

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

УЖДВК

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

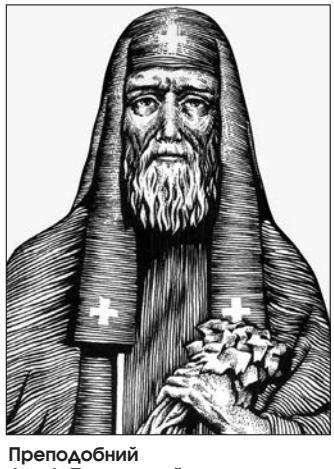
Головний редактор
В. І. Степаненко

ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2017 р.

Журнал зареєстровано
в наукометричних системах
РІНЦ та Google Scholar

Журнал внесено
до загальнодержавної бази даних
«Україніка наукова»,
матеріали публікуються
в УРЖ «Джерело»



**Преподобний
Агапіт Печерський,**
найвідоміший цілитель
Київської Русі XI століття

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

Ukrainian Journal
of Dermatology, Venerology,
Cosmetology

Scientific and practical journal

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

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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 13586-2560ПР від 16.01.2008 р.

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук
Додаток 11 до наказу Міністерства освіти і науки України № 1021 від 07.10.2015 р.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ імені О.О. Богомольця
Протокол № 13 від 25.05.2017 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
Кульова В.К.
Коректор
Теплюк В. М.
Комп'ютерна верстка та дизайн
Корженівська А. В.

Періодичність — 4 рази на рік

Друк
ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №1480 від 26.03.2003 р.
Підписано до друку 13.06.2017 р.
Замовлення № 0217Д
Ум. друк. арк. 14,41
Формат 60×84/8
Папір крейд. Друк офсет.
Наклад — 2200 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.
Головченко Д. Я.
Драннік Г. М.
Коган Б. Г.
Короленко В.В.
Недобой П.М.
Свирид С.Г.
заступник головного редактора
Федоренко О.Є.
Чекман І. С.
Шупенько М.М.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Айзятулов Р. Ф. (Слов'янськ)
Андрашко Ю. В. (Ужгород)
Батпєнова Г.Р. (Казахстан)
Бондар С.А. (Вінниця)
Будніков Ю.В. (Суми)
Волощенко І.І. (Київ)
Галникіна С. О. (Тернопіль)
Герцогова Яна (Чехія)
Глінський Вецлав (Польща)
Грандо Сергій (США)
Гребенніков В. А. (Росія)
Гуркевич Ганна (Польща)
Дащук А. М. (Харків)
Денисенко О.І. (Чернівці)
Діл Крістіан (Італія)
Дудченко М. О. (Полтава)
Дюдюн А. Д. (Дніпропетровськ)
Іщейкін К.Є. (Полтава)
Каденко О. А. (Хмельницький)
Калюжна Л. Д. (Київ)
Каменєв В.І. (Полтава)
Карпюк Л.В. (Луцьк)
Кац Стефан (США)
Кацамбас Андрес (Греція)
Коніков Неллі (США)
Корольова Ж.В. (Київ)
Кравченко В.Г. (Полтава)
Кубанова А. О. (Росія)
Кутасевич Я.Ф. (Харків)
Лабінський Р.В. (Львів)
Ландау Марина (Ізраїль)
Лебедюк М. М. (Одеса)
Лобанов Г. Ф. (Київ)
Лотті Торелло (Італія)
Мавров Г.І. (Харків)
Мекокішвілі Лалі (Грузія)
Оуклі Аманда (Нова Зеландія)
Панкратов О.В. (Білорусь)
Паче Джозеф (Мальта)
Рахматов А. Б. (Узбекистан)
Рибалко М. Ф. (Херсон)
Рижко П. П. (Харків)
Рубіс Андріс (Латвія)
Сизон О.О. (Львів)
Скляров В.І. (Житомир)
Ткач В.Є. (Івано-Франківськ)
Федотов В. П. (Запоріжжя)
Фомюк А.А. (Житомир)
Франкенберг А.А. (Дніпропетровськ)
Фучіжи І. С. (Одеса)
Хара О.І. (Тернопіль)
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.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В.О. Сердюковим.

© Український журнал дерматології, венерології, косметології, 2017
© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2017

ЗМІСТ

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ УАЛДВК

7 День діагностики меланоми (13 квітня 2017 р.)

8 Інформаційна довідка про попередні результати проведення 13 квітня 2017 р. Всеукраїнського дня діагностики меланоми

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

12 Сфера відтворення здоров'я населення: проблеми та шляхи розв'язання
П.П. Рижко, Л.В. Рощенюк, І.М. Штиров

НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

15 Стан показників імунної системи організму у хворих на псоріаз у динаміці лікування
Р.Л. Степаненко

24 Дерматологічні та неврологічні особливості перебігу рецедивуючої герпетичної інфекції 1- та 2-го типів
У.В. Федорова, О.О. Сизон

30 Динамика соотношений клеток иммунной системы периферической крови больных грибовидным микозом в процессе комбинированной терапии
Л.М. Хамаде

37 Реологические свойства сыворотки крови при лимитированной и диффузной формах системной склеродермии
О.В. Синяченко, В.Я. Микукстс, М.В. Ермолаева, Е.Д. Егудина

44 Алгоритм лікування акне з урахуванням патогенетичних складових
А.В. Петренко

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

51 Досвід системного застосування комплексу натуральних рослинних засобів у лікуванні жінок, хворих на акне
Б.Г. Коган, О.С. Свирид-Дзядикевич

59 Комплексний диференційований підхід до лікування хворих на псоріаз із урахуванням особливостей супутньої патології органів травлення Повідомлення 2
Т.О. Литинська, В.І. Степаненко

65 Застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином для місцевого лікування деяких дерматозів, ускладнених грибковою або бактеріальною мікрофлорою
В.І. Степаненко, Л.М. Шкарапута, Л.О. Наумова, Л.О. Тищенко, Л.А. Шевченко, Я.В. Цехмістер, В.П. Кухар, В.А. Голіков

CONTENTS

OFFICIAL INFORMATION OF UJDVC

7 Melanoma diagnostics day (13 April 2017)

8 Background of the preliminary results of All-Ukrainian Day of Melanoma Diagnosis on April 13, 2017

EDITORIAL

12 Sphere of restoration of health in population: problems and solutions
P.P. Ryzhko, L.V. Roschenyuk, I.M. Shtyrov

SCIENTIFIC RESEARCHES

15 State of immune system of the body in patients with psoriasis in the dynamics of treatment
R.L. Stepanenko

24 Dermatological and neurological features of the development of the first and second type recurrent herpes infection
U.V. Fedorova, O.O. Syzon

30 Dynamics of ratios of peripheral blood cells of the immune system in patients with mycosis fungoides during combined therapy
L.M. Hamadeh

37 Rheological properties of blood serum at limited and diffuse forms of systemic sclerosis
O.V. Syniachenko, V.Ya. Mikuksts, M.V. Yermolaeva, Ye.D. Iegudina

44 Algorithm of acne treatment with consideration of pathogenetic components
A.V. Petrenko

TO HELP PRACTICING PHYSICIANS

51 Prospects for inclusion of natural herbal remedies in the diet of patients with acne to improve skin condition
B.G. Kogan, O.S. Svyryd-Dzyadykevych

59 Complex differentiated approach to treatment of psoriasis with consideration of concomitant pathology of digestive system Message 2
T.O. Lytynska, V.I. Stepanenko

65 The use of composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamicin for topical treatment of dermatoses complicated by fungal or bacterial microflora
V.I. Stepanenko, L.M. Shkaraputa, L.O. Naumova, L.O. Tyshchenko, L.A. Shevchenko, Ya.V. Tsekhmister, V.P. Kukhar, V.A. Golikov

ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

70 Досвід терапії хворих з резистентними та тяжкими формами акне та розацеа з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE
Л.Я. Федорич

81 Досвід лікування мікозів волосяної частини голови
Ж.В. Корольова, В.М. Боровиков

84 Плазмотерапія (P-PRP-терапія): сучасний підхід до лікування атрофічних рубців постакне
Я.О. Сулік, О.С. Свирид-Дзядикевич

ОГЛЯДИ

89 Chemical peeling in dermatology Part II. Practical application, complications and their management
C. Diehl

99 Шкірні ураження при цукровому діабеті
Л.О. Наумова, Л.О. Приступюк, В.М. Конах

103 Значення метаболітів ендогенного азоту оксиду для розвитку патологічних станів організму. Дослідження рівня метаболітів азоту оксиду в крові та стану мікроциркуляції в шкірі хворих на справжню екзему
В.В. Гілюк

112 Обзор современных теорий этиологии и патогенеза гипермеланозов кожи лица в аспекте методов лечения данных состояний
Е.И. Шелемба, В.А. Цепколенко

ЮВІЛЕЇ

118 До ювілею Наталії Володимирівни Маняк

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

120 За матеріалами зарубіжних наукових видань
Підготувала К.В. Коляденко

122 **ОГОЛОШЕННЯ**

123 **ДО УВАГИ АВТОРІВ**

PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

70 Experience of therapy of patients with resistant and heavy forms of acne and rosacea with the use of the systemic LIDOSE isotretinoin
L.Y. Fedorych

81 Experience of treatment of mycotic infections of the scalp
Zh.V. Korolova, V.M. Borovykov

84 Plazmotherapy (P-PRP-therapy): modern approach to treatment of atrophic scars postacne
Ya.O. Sulik, O.S. Svyryd-Dzyadykevych

REVIEWS

89 Хімічні пілінги у дерматології Частина II. Практичне застосування, ускладнення і способи їх усунення
К. Діл

99 Skin manifestation of diabetes
L.O. Naumova, L.O. Prystupiuk, V.M. Konakh

103 Estimation of endogenous nitric oxide metabolites in development of pathological conditions of organism. Study of nitric oxide metabolites level in blood and skin microcirculation of patients with true eczema
V.V. Hiliuk

112 Review of current theories of etiology and pathogenesis of facial skin hypermelanoses treatment methods
Ye.I. Shelemba, V.O. Tsepkolenko

ANNIVERSARIES

118 To Natalia Manyak's jubilee

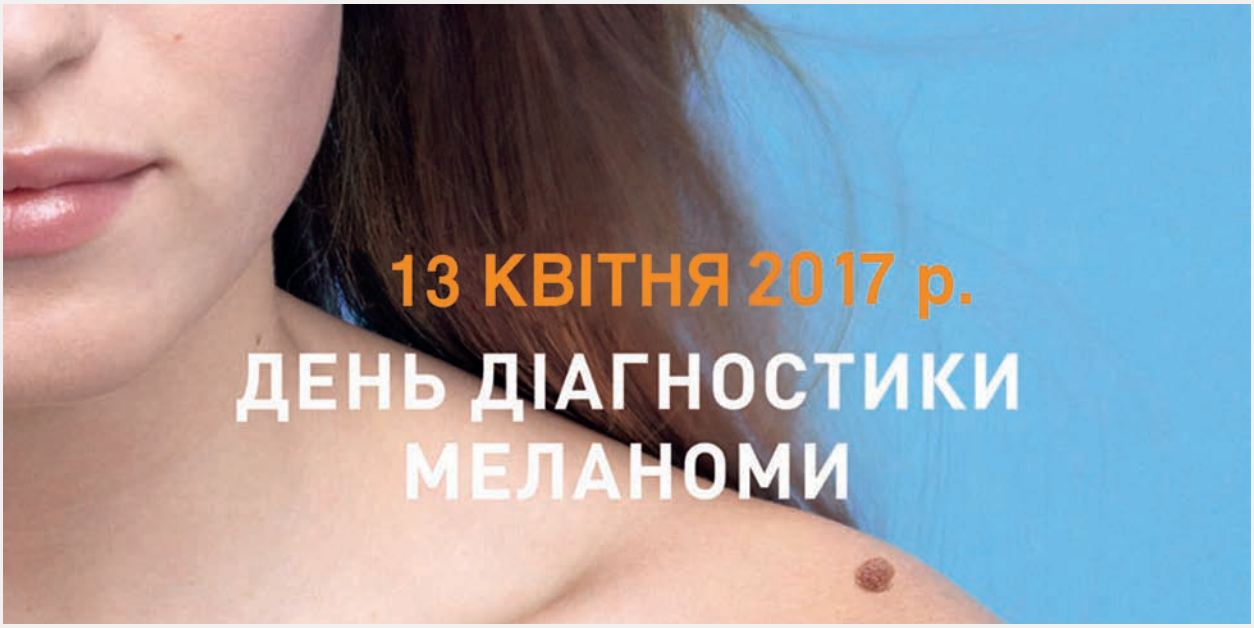
SCIENTIFIC PERIODICALS

120 From foreign scientific publications
Prepared by K.V. Kolyadenko

122 **ADVERTISEMENT**

123 **FOR AUTHORS**

УДК 616-006.81-073.582-084 ISSN 1727-5741



Рівень захворюваності на злоякісні новоутворення шкіри є достатньо високим у всьому світі, зокрема і в Україні. На особливу увагу заслуговують фотоспровоковані злоякісні пухлини шкіри, передусім пігментні, зокрема меланома.

У 2008 р. отримано підтвердження та Протокол про приєднання України до Всесвітньої програми «Євромеланома», до якої залучили понад 20 європейських країн. В Україні координатором Всесвітньої програми «Євромеланома» є д. мед. н. Ольга Богомолець. У подальші роки (2009—2016 рр.) з ініціативи та партнерства Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (УАЛДВК), ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець», громадського об'єднання «Стоп меланома» та представництва в Україні лабораторій La Roche Posay відбувалися Всеукраїнські дні діагностики меланоми. Попередньо щорічно проводили семінари для лікарів-дерматовенерологів з питань діагностики меланоми шляхом дерматоскопії. Під час Всеукраїнських днів діагностики меланоми лікарі-дерматовенерологи державних дерматовенерологічних та онкологічних закладів, кафедр дерматовенерології та онкології медичних вищих навчальних закладів України, а також деяких приватних дерматовенерологічних закладів у всіх областях України та в Києві безоплатно проводили огляди пацієнтів на виявлення меланоми й інших злоякісних новоутворень шкіри. Загалом за попередніх 8 років (2009—2016 рр.) на цих заходах обстежено понад 235 958 пацієнтів. Попередній діагноз «меланома» встановлено у 769 випадках, «рак шкіри» — у 2101.

Інформаційна довідка про попередні результати проведення 13 квітня 2017 р. Всеукраїнського дня діагностики меланоми

Десятого квітня 2017 р. в інформаційній агенції УНІАН відбулася прес-конференція, присвячена анонсуванню Всеукраїнського дня діагностики меланоми.

13 квітня 2017 р. з ініціативи та за партнерства Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (УАЛДВК), ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець», громадського об'єднання «Стоп меланома» та представництва в Україні лабораторій La Roche Posay, за згодою й підтримкою Міністерства охорони здоров'я України проведено Всеукраїнський день діагностики меланоми (в рамках Всесвітнього дня меланоми). В заході взяли участь понад 1000 лікарів-дерматовенерологів і онкологів, які безоплатно провели скринінгові огляди населення з метою раннього виявлення меланоми та інших злоякісних пухлин шкіри.

У Вінницькому обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері лікарі-дерматовенерологи оглянули 60 пацієнтів на виявлення меланоми та інших онкозахворювань шкіри. Діагноз «меланома» не встановлено в жодному клінічному випадку. Попередній діагноз щодо інших злоякісних новоутворень шкіри встановлено у 2 пацієнтів.

У Волинському обласному шкірно-венерологічному диспансері та інших шкірно-венерологічних закладах області оглянуто 956 пацієнтів. У 9 осіб попередньо діагностовано меланому, у 26 — рак шкіри та у 17 — інші злоякісні патології шкіри.

Учасники прес-конференції в інформаційній агенції УНІАН, яка відбулася 10 квітня 2017 р. з нагоди проведення Всеукраїнського дня діагностики меланоми 13 квітня 2017 р.

Зліва—направо: Ігор Орловський — шеф-редактор телепрограми «Надвечір'я»; **Віктор Степаненко** — проф., зав. кафедри дерматології та венерології НМУ імені О.О. Богомольця, гол. позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «дерматовенерологія», президент Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів; **Лариса Орєхова** — директор Інституту дерматології та косметології доктора Богомолець; **Ольга Богомолець**, д. мед. н., голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, координатор програми «Євромеланома» в Україні; **Сергій Коровін** — д. мед. н, зав. науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку України; **Ігор Канчалаба** — голова громадської організації «Стоп меланома».

Лікарі-дерматовенерологи Дніпропетровської області, зокрема співробітниками КЗ «Дніпропетровський обласний шкірно-венерологічний диспансер», КЗ КМП № 6 «ДОР» шкірно-венерологічного поліклінічного відділення, КЗ «Павлоградська міська лікарня № 1 «ДОР» та кафедри шкірних і венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України оглянули 1761 пацієнта щодо ранньої діагностики меланоми та інших злоякісних захворювань шкіри. Попередній діагноз меланоми встановлено у 5 пацієнтів, рак шкіри — у 10, інші злоякісні патології шкіри — у 6 осіб. У приватних спеціалізованих закладах області оглянуто 177 осіб, у 3 попередньо діагностовано меланоми та у 8 рак шкіри.

У Донецькій області, зокрема в міських шкірно-венерологічних диспансерах (м. Бахмут, м. Торецьк, м. Костянтинівка, м. Краматорськ, м. Маріуполь, м. Слов'янськ), а також у дерматовенерологічних кабінетах ЦРЛ міст та районів області оглянуто 2117 пацієнтів. У 13 попередньо діагностовано меланому, у 55 — рак шкіри, у 5 — іншу злоякісну патологію шкіри.

Лікарі-дерматовенерологи Житомирського обласного шкірно-венерологічного диспансеру та інших профільних дерматовенерологічних закладів області обстежили 1894 пацієнтів. Попередньо діагностовано меланому у 9 осіб, рак шкіри — у 31, іншу злоякісну патологію шкіри — у 12.

У обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері Закарпатської області (м. Ужгород) оглянуто 16 пацієнтів, рак шкіри попередньо діагностовано в одного.

У дерматовенерологічних закладах Запорізької області, зокрема в КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер», а також на кафедрі дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету та ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України оглянуто 797 пацієнтів. У 8 осіб попередньо діагностовано меланому, у 24 — рак шкіри, у 2 — інші злоякісні новоутворення шкіри. У приватних спеціалізованих закладах м. Мелітополя оглянуто 97 людей, у двох попередньо виявлено меланоми.

Лікарі-дерматовенерологи КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер», а також співробітники кафедри шкірних та венеричних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету оглянули 1419 пацієнтів, попередньо діагностовано меланому у 17, рак шкіри — у 55, інші злоякісні новоутворення шкіри — у 6. У приватних спеціалізованих закладах області оглянуто 17 людей, в одного пацієнта попередньо виявлено меланому.

Лікарі-дерматовенерологи Києва, які працюють в ТМО «Дерматовенерологія» (Київський міський шкірно-венерологічний диспансер, Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня, шкірно-венерологічний диспансер № 1 Дніпровського району, шкірно-венерологічний диспансер № 2 Деснянського району, шкірно-венерологічний диспансер № 3 Святошинського району, шкірно-венерологічний диспансер Солом'янського району, шкірно-венерологічний диспансер № 5 Подільського району), а також у інших профільних лікувально-консультативних закладах, зокрема у шкірно-венерологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні, КНП КДЦ Печерського району (філія для дорослих), КНП КДЦ Шевченківського району, Київській міській студентській поліклініці та ін., співробітники кафедр дерматовенерології НМУ імені О.О. Богомольця, НМАПО імені П.Л. Шупика оглянуто 1793 пацієнтів. Попередній діагноз меланоми встановлено у 20 осіб, рак шкіри — у 26, інші злоякісні патології шкіри — у 61. У приватних спеціалізованих закладах у Києві та області оглянуто 1227 осіб, у 14 попередньо виявлено меланоми та у 33 рак шкіри.

У Кіровоградському обласному шкірно-венерологічному диспансері та інших профільних лікувальних закладах області лікарі-дерматовенерологи оглянули 2051 пацієнта. У 6 осіб попередньо було діагностовано меланому, у 60 — рак шкіри, у 23 — інші злоякісні патології шкіри. Лікарі Кіровоградського обласного онкологічного диспансеру провели огляд 128 пацієнтів. Меланому попередньо діагностовано у 2, рак шкіри — у 5.

У Лисичанському обласному шкірно-венерологічному диспансері Луганської області оглянуто 102 мешканців Луганської області, з них 82 — жителі м. Попасного, розташованого на лінії розмежування. Попередній діагноз меланоми встановлено у 1 пацієнта, рак шкіри — у 1, інших злоякісних патологій шкіри — у 28.

Лікарі-дерматовенерологи Львівського обласного комунального шкірно-венерологічного диспансеру, профільних районних медичних закладів та співробітники кафедри дерматології, венерології ЛНМУ імені Данила Галицького у співпраці з лікарями-онкологами оглянули 9229 пацієнтів щодо виявлення меланоми, раку шкіри та іншої злоякісної патології шкіри. Попередньо діагностовано меланому у 17 пацієнтів, рак шкіри — у 54, іншу злоякісну патологію

шкіри — у 72. Потрібно також зазначити, що після аналізу результатів обстежень пацієнтів 13 квітня 2017 р. з нагоди Всеукраїнського Дня меланоми з ініціативи голови Львівського обласного осередку УАЛДВК, головного обласного позаштатного спеціаліста Львівського ДОЗ О.О. Сизон 20 травня 2017 р. проведено навчання 40 лікарів-дерматовенерологів Львівської області за Західного регіону щодо профілактики раку шкіри.

У Миколаївському обласному шкірно-венерологічному диспансері та інших профільних лікувальних закладах області лікарі-дерматовенерологи оглянули 1417 пацієнтів. Попередній діагноз меланоми встановлено у 2 осіб, рак шкіри — у 2, інших злоякісних патологій шкіри — у 6.

Лікарі-дерматовенерологи КУ «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер», лікарі Одеського обласного онкологічного диспансеру та інших лікувально-профілактичних дерматовенерологічних закладів Одеської області, а також співробітники кафедри дерматології та венерології й кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії і радіаційної медицини Одеського національного медичного університету обстежили 4101 пацієнта. Попередній діагноз меланоми встановлено у 2 пацієнтів, рак шкіри — у 13, іншої злоякісної патології шкіри — у 12. Приватними спеціалізованими закладами по області оглянуто 77 пацієнтів, у 2 попередньо виявлено меланому та у 2 рак шкіри.

Лікарі-дерматовенерологи Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру та співробітники кафедри внутрішніх хвороб і медицини невідкладних станів зі шкірними та венеричними хворобами ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» обстежили 409 пацієнтів на виявлення меланоми та інших онкозахворювань шкіри. Попередньо діагностовано меланому у 10 осіб, рак шкіри — у 16, інші злоякісні патології шкіри — у 11.

У КЗ «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» та інших державних і приватних лікувально-профілактичних закладах м. Рівного і області лікарі-дерматовенерологи та лікарі-онкологи обстежили 879 пацієнтів. Попередньо діагностовано меланому у 3 осіб, рак шкіри — у 12, іншу злоякісну патологію шкіри — у 2.

Лікарі-дерматовенерологи КЗ «Сумський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», а також лікарі-дерматовенерологи та лікарі-онкологи інших державних і приватних лікувально-профілактичних закладів Сумської області оглянули 4155 пацієнтів. Попередній діагноз меланоми встановлено у 3 осіб, раку шкіри — у 26.

До проведення Всеукраїнського дня меланоми в Харківській області та м. Харкові залучено лікарів-дерматовенерологів КЗ ОЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1» та інших дерматовенерологічних і онкологічних закладів області (117 закладів охорони здоров'я м. Харкова та районів області), а також співробітників ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», кафедри дерматології, венерології та СНІДу, кафедри онкології Харківського національного медичного університету, кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти та ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва НАМН України». Оглянуто 26 515 пацієнтів. Попередній діагноз меланоми встановлено у 18 осіб, рак шкіри — у 91, інших злоякісних новоутворень шкіри — у 1059. Приватними спеціалізованими закладами по області оглянуто 36 людей, у 2 попередньо виявлено рак шкіри.

Лікарі-дерматовенерологи Херсонського обласного шкірно-венерологічного диспансеру та інших лікувально-профілактичних закладів Херсонської області оглянули 4111 пацієнтів щодо виявлення меланоми та інших онкозахворювань шкіри. Попередній діагноз меланоми встановлено у 1 пацієнта, рак шкіри — у 2, іншої злоякісної патології шкіри — у 21.

У Хмельницькому обласному шкірно-венерологічному диспансері обстежено 1423 пацієнтів. Попередній діагноз меланоми встановлено у 4 осіб, раку шкіри — у 33, інших злоякісних новоутворень — у 68. Приватними спеціалізованими закладами по області оглянуто 77 людей, у одного пацієнта попередньо виявлено рак шкіри.

У Черкаському обласному шкірно-венерологічному диспансері обстежено 65 пацієнтів. Попередній діагноз «рак шкіри» встановлено у 1 пацієнта. Лікарі-онкологи Черкаського обласного онкологічного диспансеру оглянули 41 пацієнта. Попередній діагноз раку шкіри діагностовано у 1 пацієнта. Приватними спеціалізованими закладами по області оглянуто 20 людей, випадків меланоми та раку шкіри не виявлено.

Лікарі-дерматовенерологи КМУ «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер», лікарі-онкологи Чернівецького обласного онкологічного диспансеру, лікарі-дерматовенерологи та онкологи лікувально-профілактичних закладів м. Чернівців та районів області спільно зі співробітниками кафедри дерматовенерології й кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» оглянули 1232 пацієнтів. У 9 попередньо діагностовано меланому, у 6 — рак шкіри, у 11 — іншу злоякісну патологію шкіри.

Лікарі-дерматовенерологи Чернігівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру та Ніжинського і Прилуцького шкірно-венерологічних диспансерів обстежили 759 пацієнтів. Випадків меланоми та раку шкіри не виявлено, іншу злоякісну патологію шкіри діагностовано у 40 пацієнтів.

У Тернопільському обласному шкірно-венерологічному диспансері оглянуто 62 людини, випадків меланоми та раку шкіри не виявлено. Приватними спеціалізованими закладами оглянуто 86 людей, попередньо виявлено 5 випадків раку шкіри.

В Інституті дерматокосметології доктора Богомолець (м. Київ) оглянуто 1072 пацієнтів, у 10 попередньо діагностовано меланому і у 32 — рак шкіри. Крім цього, додатково в рамках Дня меланоми 2017 р. за допомогою сервісу Telederm. com. ua (дистанційна діагностика родимок) 271 особа з усієї України надіслала фото родимок та дістала безоплатну консультацію лікарів Інституту теледерматології. У 4 пацієнтів запідозрено меланому та у 3 рак шкіри.

За результатами попередньої обробки протоколів обстеження пацієнтів у рамках Всеукраїнського дня діагностики меланоми, що відбувся 13 квітня 2017 р., в державних дерматовенерологічних, онкологічних закладах, на кафедрах дерматовенерології та онкології медичних ВНЗ України, а також у деяких дерматовенерологічних закладах іншої форми власності всіх областей України та м. Києва оглянуто **69 577** пацієнтів, у **185** встановлено попередній діагноз меланоми та у **607** — раку шкіри.

Завдяки щорічним безоплатним обстеженням по всій Україні значна кількість людей дістає максимальний доступ до можливостей сучасної діагностики, що дає змогу виявляти меланому та інші злоякісні пухлини шкіри на ранній стадії й допомагає лікарям реалізувати стратегію зменшення смертності від цієї патології в Україні.

УДК 614.2:658.5(477)+614.1:314.144(477) ISSN 1727-5741

П.П. Рижко[1], Л.В. Рощенюк[2], І.М. Штиров[3]
[1] Харківська медична академія післядипломної освіти
[2] Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1, Харків
[3] Міський клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 5, Харків

Сфера відтворення здоров'я населення: проблеми та шляхи розв'язання

Галузь охорони здоров'я — це сукупність підприємств і організацій територіальної соціальної інфраструктури, метою діяльності яких є організація та забезпечення доступного медичного обслуговування населення.

На сьогодні система охорони здоров'я в нашій державі перебуває в складному стані. Найважливішими серед проблем, що постали на сучасному етапі розвитку вітчизняної охорони здоров'я, як вказують В.І. Куценко та Г.І. Тріленберг, є організаційно-економічні. Насамперед, такі: формування оптимального ресурсного потенціалу системи охорони здоров'я та суспільно необхідної структури медичних кадрів; визначення та пошук можливих і потрібних обсягів фінансування, інновацій та інвестицій; удосконалення територіальної організації медичних закладів та управління якістю медичної допомоги; поліпшення профілактики захворювань і формування здорового способу життя, поліпшення територіальної доступності медичної допомоги, тобто вдосконалення регіональної політики в сфері охорони здоров'я [3].

Головною демографічною проблемою України є скорочення абсолютної кількості населення, що є наслідком значної інтенсифікації таких протилежних за динамікою демографічних процесів, як скорочення народжуваності та зростання смертності. Принциповим моментом при цьому є те, що кількість населення зменшується внаслідок не лише падіння народжуваності, а й зростання смертності. Так, загальний коефіцієнт смертності, який розраховують на 1000 осіб наявного населення, у 2011 р. становив 14,5 %, у 2012 р. — 14,5 %, у 2013 р. — 14,6 %, у 2014 р. — 14,7 %, у 2015 р. — 14,9 % [1].

Нині однією із основних причин зростання смертності від збільшення кількості хворих на соціально-небезпечні хвороби, такі як ІПСШ, СНІД, туберкульоз тощо, безперечно, треба визнати погіршення стану здоров'я населення, що відображається, зокрема, в підвищенні рівня його захворюваності. Крім того, для показників захворюваності населення України притаманна суттєва територіальна диференціація, котра є інтегральною характеристикою якості середовища життєдіяльності.

Одним із головних чинників підвищення смертності населення є техногенне забруднення довкілля. В Україні, як відомо, від середини 80-х років минулого століття сформувався несприятливий радіаційний стан природно-екологічного середовища. Така ситуація стала наслідком як специфіки та складу промислового виробництва, що наклалися на геолого-мінералогічні особливості ґрунтів у деяких районах, так і катастрофи на Чорнобильській АЕС. Усе це виявилося в активному нагромадженні радіонуклідів у ґрунті, а надалі — і в продуктах харчування, що виробляли з місцевої сировини.

Соціально-економічна та демографічна різниця регіонів створює підґрунтя для тривалих розбіжностей у відтворенні й динаміці показників здоров'я населення, зумовлюючи крайню потребу в адаптації стратегії, пріоритетних напрямів розвитку та обсягів фінансування галузі охорони здоров'я на територіальному рівні.

Подібна ситуація вимагає пильної уваги до проблем охорони громадського здоров'я, яке безпосередньо визначається соціально-економічними чинниками, передусім станом системи охорони здоров'я, що повинна забезпечувати доступність медичної допомоги та її належну якість.

Забезпечення населення країни якісною медичною допомогою в умовах інтеграції України в світову економічну спільноту значно залежить від вирішення таких складних економічних завдань, як визначення можливих та належних обсягів бюджетного фінансування, розвиток платних медичних послуг, підготовка кваліфікованих кадрів, впровадження нових медичних технологій, забезпечення інноваційної політики в сфері охорони здоров'я. Ефективна реалізація відповідних завдань можлива тільки в разі створення адекватної економічної системи, що даватиме змогу об'єктивно аналізувати та оцінювати потреби в фінансових ресурсах, планувати і оптимізувати потоки їхнього формування та використання.

Загальні витрати на охорону здоров'я в Україні в 2003 р. становили 18,62 млрд грн і щорічно до 2006 р. зростали в середньому на 23 % та у 2007—2008 рр. — відповідно на 32 і 37 %. У 2009—2014 рр. вони склали 71,4; 84,7; 95,7; 108,9; 115,8; 117,8 млрд грн, що відповідно на 13,2, 18,7, 12,9, 13,8, 6,3 та 1,7 % більше, ніж у попередніх роках. У 2015 р. ці витрати становили 155,2 млрд грн. Порівнюючи показники національної економіки, слід зазначити, що у 2003 р. Україна витратила 7,0 % валового внутрішнього продукту (ВВП) на охорону здоров'я, у 2004 р. — 6,7 %, у 2005—2007 рр. цей показник становив 6,4 %, у 2008 р. — 6,7 %, у 2009 р. — 7,8 %, у 2010 р. — 7,6 %, у 2011 р. — 7,1 %, у 2012 р. — 7,5 %, у 2013 р. — 7,6 %, у 2014 р. — 7,4 % та у 2015 р. — 7,8 % (державні й приватні витрати із урахуванням офіційних та неофіційних прямих платежів населення) [2].

Для ефективного розв'язання соціально-економічних проблем медичного обслуговування населення України потрібно вдосконалювати організаційно-економічний механізм забезпечення охорони здоров'я населення.

Одним із основних завдань реформування системи охорони здоров'я в Україні та вирішення оперативних завдань управління медичною сферою є переорієнтація від політики лікування до політики зміцнення й збереження здоров'я і запобігання захворюванням.

У зв'язку з цим охороні здоров'я вкрай потрібна радикальна реформа, але її базисом мусить стати правовий механізм, який зможе регулювати всі аспекти надання медичної допомоги населенню.

Основна мета — створити таку систему, за якої кожен керівник центрального та місцевого органів виконавчої влади враховуватиме наслідки своїх рішень для здоров'я населення і надаватиме пріоритет заходам, які допоможуть людям уникнути хвороб і травм. Розбудова такої системи громадського здоров'я в Україні є однією з вимог Угоди про асоціацію між Україною та Європейським Союзом.

Нова система громадського здоров'я будується за принципами децентралізації та субсидіарності. Координатором і технічним лідером програм та проектів у цій сфері має стати Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я. Він матиме доступ до медичної статистичної інформації, здійснюватиме обробку баз даних, готуватиме науково обґрунтовані рішення та аналітику в сфері громадського здоров'я. Також керуватиме обласними установами у сфері громадського здоров'я [4].

Система громадського здоров'я повинна розвиватися в таких стратегічних сферах: нормативно-правова база; біологічна безпека; протидія неінфекційним захворюванням; національна система крові; освіта; комунікація.

Також Уряд розпочав процес створення госпітальних округів — механізму співпраці між органами місцевої влади (районами, містами, ОТГ) з метою поліпшення управління медичною інфраструктурою. Відповідна постанова регламентує технічні критерії для визначення географічних меж госпітальних округів і порядок створення їх:

— наявність принаймні однієї лікарні інтенсивного лікування (першого чи другого рівня);
— охоплення території з населенням мінімум 200 тис. осіб у разі наявності лікарні 2-го рівня або 120 тис. осіб у разі наявності лікарні тільки 1-го рівня;
— можливість доїзду до лікарні інтенсивного лікування з будь-якої точки округу за 60 хв [4].

Госпітальний округ планують з такими межами і набором закладів, щоб у перспективі на його основі можна було створити ефективну і сучасну медичну мережу. Таким чином буде запроваджено процес стратегічного планування розвитку системи із залученням зацікавлених сторін, планування заходів на національному, регіональному та місцевому рівнях.

Основні заходи реформування організаційно-економічного механізму забезпечення охорони здоров'я в умовах євроінтеграційних процесів: поліпшення нормативно-правової бази функціонування; впровадження системи медичного страхування, що складатиметься з обов'язкового і добровільного компонентів; реструктуризація з наданням переваги менш ресурсозатратним, а відтак ефективнішим ланкам, розвиток технічно і технологічно досконаліших видів обслуговування та послуг; застосування дієвих механізмів фінансування, зокрема оптимізація розподілу і витрачання бюджетних

коштів, залучення позабюджетних джерел фінансування; поліпшення територіальної організації мережі об'єктів охорони здоров'я, інфраструктурного та кадрового забезпечення галузі на підставі спеціально розроблених механізмів їхнього послідовного вдосконалення.

Список літератури

1. Державна служба статистики України. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2015 році. Статистичний бюлетень: Офіційний сайт. — Режим доступу: http://www.ukrstat.gov.ua.
2. Державна служба статистики України. Національні рахунки охорони здоров'я (НРОЗ) України у 2015 році: Статистичний бюлетень: Офіційний сайт. — Режим доступу: http://www.ukrstat.gov.ua.
3. Куценко В.І., Тріллєнберг Г.І. Сфера охорони здоров'я: соціально-економічні та рекреаційні аспекти. — К., 2005. — 367 с.
4. Міністерство охорони здоров'я України. Офіційний сайт. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua.

Дані про авторів:

Рижко Павло Петрович, проф. кафедри дерматології та венерології і ВІЛ/СНІДу Харківської медичної академії післядипломної освіти, заступник головного лікаря з медичної частини КЗОЗ обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1

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

61052, м. Харків, вул. Благовіщенська 17, тел./факс 057-725-10-50, E-mail: okkvd1@ukr.net

Штиров Ігор Миколайович, гол. лікар Харківського міського клінічного шкірно-венерологічного диспансеру № 5

УДК 616.517-092:577.121 ISSN 1727-5741

Р.Л. Степаненко
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Стан показників імунної системи організму у хворих на псоріаз у динаміці лікування

Мета роботи — проаналізувати кількісні показники клітинної та гуморальної ланок імунної системи організму у хворих на псоріаз до та після курсів терапії.

Матеріали та методи. Під нашим комплексним спостереженням перебували 207 хворих на псоріаз вульгарний, в тому числі 126 (61 %) чоловіків і 81 (39 %) жінка. Вік пацієнтів — від 18 до 79 років. Показники клітинного імунітету в організмі оцінювали за зміною відносної та абсолютної кількостей Т-($CD3^+$) та В-($CD19^+$)-лімфоцитів, а також субпопуляцій ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+CD71^+$, $CD30^+$, $CD95^+$). Для ідентифікації поверхневих структур лімфоцитів використовували метод прямої імунофлюоресценції, за якого флюоресцентна мітка приєднана до анти-CD мононуклеарних антитіл серії Leu фірми Becton Dikinson (США). Обчислювання проводили на лазерному проточному цитофлюориметрі фірми Baston (США).

Результати та обговорення. Найбільш позитивний вплив на клітинну ланку імунної системи виявлено у хворих на псоріаз, які отримували імунобіологічну терапію препаратом етанерцепт у поєднанні із вузькосмуговою (311 нм) фототерапією. Після лікування у пацієнтів цієї групи за рахунок суттєвого зниження продукції фактора некрозу пухлин та рівня його сироваткової концентрації зменшилися прозапальні зміни в клітинній ланці імунної системи, вірогідно зменшилася кількість лімфоцитів із раннім маркером активізації, які саме і ініціювали подальший цитокіновий каскад розвитку та пролонгації запалення. Крім того, встановлене вірогідне зниження кількості $CD30^+$-лімфоцитів є опосередкованим фактором, який свідчить про переключення Тх2-відповіді (автоімунні вияви) на Тх1, а отже, на досягнення клініко-імунологічної ремісії псоріатичного процесу. Вкрай важливим для функціонування імунної системи можна вважати і зниження вмісту активованих лімфоцитів, які експресують Fas-рецептор, оскільки внаслідок посиленого апоптозу лімфоцитів, а саме Т-цитотоксичних лімфоцитів, і відбувалися автоімунні та проліферативні зміни, притаманні загостренню псоріатичного процесу.

Висновки. Встановлено, що всі використані схеми терапії псоріазу мають імунореабілітуючі властивості, проте ступінь виразності їх був різним. Найефективніша схема терапії шляхом поєднаного застосування етанерцепту та УФВ-терапії, завдяки чому зменшувалися проліферативні та запальні зміни в шкірі, антигенне навантаження, рівень циркулюючого імунного комплексу, автосенсибілізація та автоімунні порушення.

Ключові слова

Псоріаз, системна імуносупресивна терапія, імунологічні зміни.

Нагромаджений значний матеріал свідчить про значення імунних, ендокринних, метаболічних порушень, а також роль генетичного чинника в розвитку псоріазу. При цьому провідними в патогенезі псоріазу вважають імунологічні та генетичні чинники [1].

Основними характеристиками патологічного процесу визнано: імунне запалення, що супроводжується активізацією Т-лімфоцитів, надмірною продукцією медіаторів імунної відповіді. Патологічний процес також характеризується наявністю автоімунного компонента та неадекватної активізації клітинної ланки імунітету, що зумовлює тотальний процес із Th1-цитокіновим профілем, наявний гамма-інтерферон у цитоплазмі, що стимулює міграцію макрофагів з осередку запалення [2—6].

Клінічний перебіг псоріазу варіабельний та тяжкий. Попри велику різноманітність методів лікування псоріазу, спостерігається невідповідність між ефективністю та їхнім рівнем. Патогенетичні методи лікування псоріазу передбачають системне і місцеве лікування та використання додаткових методів терапії (світлолікування, фізіотерапевтичне лікування, бальнео-, психо-, кліматотерапія тощо) [1].

Обсяг терапевтичних заходів при псоріазі визначається основними параметрами шкірного

(стадією, типом, тривалістю, перебігом) та суглобового патологічних процесів, а також ступенем виразності системних виявів.

За легкого ступеня шкірного псоріатичного процесу, зокрема у хворих з обмеженою бляшковою формою псоріазу, зазвичай застосовують тільки препарати зовнішньої терапії та засоби догляду за шкірою з урахуванням стадійності процесу. Зовнішню терапію поділяють на несупресивну (місцеві засоби із кератолітичним, розсмоктувальним, пом'якшувальним та/або зволожувальними ефектами) і супресивну (топічні глюкокортикостероїди, топічні ретиноїди) [7, 8].

У разі середньотяжкого та тяжкого ступенів перебігу псоріазу застосовують системну терапію, яка поділяється на несупресивну (для усунення домінуючих виявів супровідних уражень, зокрема інтоксикації з біохімічними та метаболічними порушеннями) і супресивну, що скерована на зменшення активності шкірного псоріатичного процесу та деструкції суглобового апарату.

Системна супресивна терапія псоріазу передбачає застосування глюкокортикостероїдів, хворобомодифікаційних препаратів (цитостатичних імуносупресантів, ароматичних ретиноїдів), сорбційних методів (плазмо- й гемосорбції, плазмоферезу), а також препаратів біологічної дії (моноклональних антитіл) [8].

Потрібно зазначити, що призначення системних кортикостероїдних гормонів і хворобомодифікаційних препаратів у разі лікування середньотяжкого та тяжкого псоріазу потребує всебічного індивідуалізованого обґрунтування. Системна терапія із застосуванням цих препаратів може призводити до дестабілізації псоріазу з формуванням торпідних, тяжких та атипових форм дерматозу. Це зумовлено тим, що системні кортикостероїди та хворобомодифікаційні препарати не володіють вибірковою дією. Зокрема, пригнічення ними імунної реакції не обмежується пригніченням активізованих Т-лімфоцитів і відбувається паралельно з порушенням вуглеводного, білкового й ліпідного обміну.

Новим перспективним напрямом у терапії псоріазу є застосування препаратів біологічної дії — моноклональних антитіл. Вони володіють селективною дією, що дає змогу уникати багатьох ускладнень та побічних ефектів [6—8]. Разом із тим вивчення механізмів регулювання та впливу моноклональних антитіл на патогенетичні процеси в організмі хворих на псоріаз на системному і локальному рівнях, а також визначення їхньої терапевтичної ефективності потребують поглибленого дослідження.

Мета роботи — проаналізувати кількісні показники клітинної та гуморальної ланок імунної системи організму хворих на псоріаз до та після терапії.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 207 хворих на псоріаз вульгарний, у тому числі 126 (61 %) чоловіків та 81 (39 %) жінка. Вік обстежених — від 18 до 79 років. Показники клітинного імунітету оцінювали за зміною відносної та абсолютної кількості Т-($CD3^+$) і В-($CD19^+$)-лімфоцитів, а також субпопуляцій ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+CD71^+$, $CD30^+$, $CD95^+$). Для ідентифікації поверхневих структур лімфоцитів використовували метод прямої імунофлюоресценції, за якого флюоресцентна мітка приєднана до анти-CD мононуклеарних антитіл серії Leu фірми Becton Dikinson (США). Обчислювання проводили на лазерному проточному цитофлюориметрі фірми Baston (США).

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакета STATISTICA 7 та параметричних і непараметричних методів. Кількісні зміни визначали середнім значенням (M), стандартною похибкою (m), мінімальним та максимальним значенням, медіаною. Якісні зміни визначали абсолютними та відносними частотами (відсотками). Статистичну вірогідність різниці між групами для якісних змінних перевіряли критерієм χ^2, точним критерієм Фішера. Тестування проводили для двостороннього рівня статистичної значущості ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Для оцінки терапевтичної ефективності препарату імунобіологічної дії етанерцепта і його комбінації з вузькосмуговою УФВ-терапією порівняно зі стандартними схемами терапії цього дерматозу всі 207 обстежених хворих розподілено на чотири рівноцінні клінічні групи з урахуванням віку і статі пацієнтів, а також тяжкості, характеру та тривалості псоріазу.

Хворих першої групи (54 пацієнти) лікували за стандартною схемою шляхом індивідуалізованого призначення топічних глюкокортикостероїдів різної сили дії (бетаметазон, гідрокортизону бутират, дексаметазон, клобетазол, метилпреднізолон, преднікарбат, тріамцинолон, флутиказол) з урахуванням тривалості і тяжкості перебігу дерматозу. Призначали інгібітори кальциневрину, вітамін D_3 або один із його аналогів, а також додаткову терапію, спрямовану на корекцію супутньої різнопланової патології. Терміни лікування — від 20 до 40 діб, залежно від тяжкості перебігу дерматозу.

Хворим другої групи (51 пацієнт) також призначали стандартну схему терапії із застосуван-

Таблиця 1. **Вміст основних та активованих популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у хворих на псоріаз у динаміці лікування (M ± m)**

Показник	До лікування (n = 207)	Після лікування				Контрольна група (n = 35)
		Перша група (n = 54)	Друга група (n = 51)	Третя група (n = 50)	Четверта група (n = 52)	
Лейкоцити, × 10^9/л	6,41 ± 0,38	8,12 ± 0,49*	8,28 ± 0,53*	5,32 ± 0,27*	5,91 ± 0,51	6,58 ± 0,47
Лімфоцити, %	38,6 ± 1,74	22,6 ± 1,80*	24,1 ± 2,03*	28,6 ± 2,03	29,6 ± 2,16	30,37 ± 1,52
$CD3^+$-лімфоцити, %	64,3 ± 2,18	65,1 ± 2,16	64,1 ± 1,76	61,8 ± 1,84	62,1 ± 2,06	63,48 ± 3,39
$CD4^+$-лімфоцити, %	42,2 ± 1,15*	41,6 ± 1,21*	38,8 ± 1,31*	32,4 ± 1,22#	32,7 ± 1,14#	33,12 ± 1,67
$CD8^+$-лімфоцити, %	14,9 ± 1,06	15,2 ± 1,03*	14,8 ± 1,01*	18,1 ± 1,08#	19,5 ± 1,08#	19,08 ± 1,02
CD4/CD8	2,82 ± 0,04	2,71 ± 0,08*	2,62 ± 0,06*	1,79 ± 0,05#	1,67 ± 0,05#	1,71 ± 0,07
$CD19^+$-лімфоцити, %	15,8 ± 0,21	15,2 ± 0,36*	15,1 ± 0,28*	10,7 ± 0,30#	9,3 ± 0,22#	9,61 ± 0,31
$CD16^+$-лімфоцити, %	17,1 ± 0,98	16,9 ± 1,03	16,8 ± 0,73	12,6 ± 0,82*#	12,2 ± 0,83*#	17,26 ± 1,13
$CD25^+CD71^+$-лімфоцити, %	21,50 ± 0,65	18,9 ± 0,53*#	18,2 ± 0,56*#	13,4 ± 0,41#	12,3 ± 0,42#	12,71 ± 0,39
$CD95^+$-лімфоцити, %	7,83 ± 0,42	9,93 ± 0,27*#	9,95 ± 0,11*#	3,81 ± 0,23#	3,48 ± 0,17#	4,38 ± 0,18
$CD30^+$-лімфоцити, %	7,13 ± 0,11	6,99 ± 0,22*	6,95 ± 0,41*	1,95 ± 0,09#	1,69 ± 0,05#	1,2 ± 0,04

Примітка. * Вірогідність різниці показника з контрольною групою ($p < 0,05$); # вірогідність різниці показника в динаміці лікування ($p < 0,05$). Так само у табл. 2, 3.

ням топічних глюкокортикостероїдів, антигістамінних препаратів та додаткових засобів залежно від супутньої патології. Крім цього, всім хворим після індивідуалізованого визначення біодози призначали еритемні дози УФ-опромінення кварцевими лампами зонально за схемою І.І. Потоцького (щоденно або через день; на курс 12—15 сеансів). Тривалість лікування становила від 30 до 40 діб.

Хворих третьої групи (50 пацієнтів) лікували препаратом імунобіологічної дії етанерцепту у дозі 50 мг/тиж підшкірно протягом 3 міс.

Хворим четвертої (основної) групи (52 пацієнти) проводили аналогічну терапію препаратом імунобіологічної дії етанерцептом протягом 3 міс, а також призначали вузькосмугову УФ-В-терапію через день (на курс 10 сеансів).

Проведено порівняльну оцінку показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи організму хворих на псоріаз у динаміці застосування різних схем лікування (табл. 1).

До початку лікування у першій, другій, третій та четвертій (основній) клінічних групах спостереження не поміченно вірогідної різниці показників. Під час первинного імунологічного дослідження у хворих на псоріаз виявлено такі зміни: загальна кількість лейкоцитів не мала вірогідної різниці порівняно з контролем ($p > 0,1$), проте відносний вміст лімфоцитів був вищим на 27,19 % ($p < 0,05$). Рівень $CD3^+$-лімфоцитів також вірогідно не відрізнявся від контрольного ($p > 0,1$). Водночас встановлено підвищення вмісту $CD4^+$-лімфоцитів-хелперів на 27,48 % ($p < 0,05$) та зниження кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів на 22 % ($p < 0,05$) порівняно із контролем, що відображає автоімунні та прозапальні зміни в імунній системі при псоріазі. Зміна кількісного складу імунорегуляторних субпопуляцій спричинила підвищення імунорегуляторного індексу на 64,9 % ($p < 0,05$) порівняно із показником здорових осіб. Також встановлено підвищення відносної кількості $CD19^+$-клітин у периферичній крові хворих на 64,4 % ($p < 0,06$) порівняно із аналогічним показником контрольної групи. Вміст $CD16^+$-лімфоцитів не мав вірогідної різниці порівняно з нормою ($p > 0,1$).

Ми встановили вірогідне підвищення вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові хворих на псоріаз. Так, рівень $CD25^+CD71^+$-лімфоцитів, які є маркерами ранньої активації лімфоцитів, перевищував показник контрольної групи на 69,2 % ($p < 0,05$), а $CD95^+$-клітин, які експресують FAS-рецептор і готові вступити в апоптоз, на 78,82 % ($p < 0,05$). Також встановлено вірогідне підвищення відносної кількості $CD30^+$-лімфоцитів, що становлять собою активовані клітини, які проводять сигнал до апоптозу, а також відображають рівень Тх2 клітин імунної системи, в 5,94 разу ($p < 0,05$) порівняно з нормою. Ці зміни підтверджують літературні дані про те, що перебіг псоріазу тісно

пов'язаний із гіперактивністю саме Тх2 ланки імунної системи із підвищеною активацією імунокомпетентних клітин та надлишком синтезу Тх2-похідних цитокінів. У динаміці лікування хворих на псоріаз із використанням різних схем терапії встановлено їхній різноспрямований вплив на клітинну ланку імунітету.

У пацієнтів першої групи, яких лікували за стандартною схемою, на 23,4 % ($p < 0,05$) підвищилася загальна кількість лейкоцитів порівняно з нормою. Відсоток лімфоцитів зменшився на 41,45 % ($p < 0,05$). Такі зміни пов'язані із дією глюкокортикостероїдів на кровотворну систему, тобто підвищенням рівнів еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів, проте зниженням вмісту моноцитів та лімфоцитів.

У хворих на псоріаз до лікування зберігався рівень $CD3^+$-клітин у периферичній крові ($p > 0,1$) порівняно із даними контрольної групи. У динаміці лікування у хворих першої групи вміст Т-клітин не змінився ($p > 0,1$). Також відсоток $CD4^+$-лімфоцитів вірогідно не змінювався ($p > 0,1$) й залишався вищим за показник здорових осіб на 25,5 % ($p < 0,05$). Відносний вміст $CD8^+$-лімфоцитів до терапії був нижчим від контрольного ($p < 0,05$) і в динаміці лікування не змінювався, залишаючись нижчим від нормативного 20,34 % ($p < 0,05$). При цьому показник імунорегуляторного індексу теж перевищував нормативні значення на 58,5 % ($p < 0,05$) і не відрізнявся від початкового.

Відсутність суттєвих змін у кількісному складі Т-лімфоцитів та основних імунорегуляторних субпопуляцій зумовлена виразною активізацією імунної системи, яка не коригувалася призначенням стандартної схеми лікування.

У хворих на псоріаз, які отримували стандартну терапію, вміст В-лімфоцитів вірогідно не змінювався в динаміці лікування і перевищував відповідний показник у пацієнтів контрольної групи на 58,2 % ($p < 0,05$), що може бути пов'язано із недостатнім клінічним та протизапальним ефектом, а також тим, що глюкокортикостероїди внаслідок особливостей їхній дії мають недостатній супресивний вплив на В-ланку імунної системи. Відносна кількість $CD16^+$-клітин у динаміці лікування залишалася в межах норми.

Також встановлено вірогідне зниження вмісту активованих лімфоцитів із раннім маркером активізації в динаміці відповідного лікування на 12,1 % ($p < 0,05$), однак їхня кількість залишалася вищою від нормативного показника на 48,7 % ($p < 0,05$). Разом із тим на тлі стандартної терапії із залученням глюкокортикостероїдів зростала відносна кількістю $CD95^+$-лімфоцитів на 26,8 % ($p < 0,05$), що пов'язано зі здатністю препаратів посилювати експресію Fas-рецептора. Відсоток $CD30^+$-лімфоцитів у динаміці стандартної схеми лікування перевищував норму в 5, 83 разу ($p < 0,05$).

Таким чином, у разі застосування стандартної схеми лікування у хворих на псоріаз першої групи, крім недостатньої клінічної ефективності, було встановлено її незначний вплив на показники основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, а саме: зниження вмісту активованих лімфоцитів із фенотипом $CD25^+CD71^+$ та підвищення — $CD95^+$-клітин.

Аналогічні мінімальні зміни показників клітинної ланки імунної системи встановлено у хворих на псоріаз другої клінічної групи після проведення стандартної схеми лікування з паралельним призначенням зонального УФ-опромінення кварцевими лампами. У них зауважено перевищення показників здорових осіб на 25,8 % ($p < 0,05$), а кількість лімфоцитів — вірогідно зменшувалася на 37,5 % ($p < 0,05$).

Рівень $CD3^+$-клітин, $CD4^+$-лімфоцитів та $CD8^+$-лімфоцитів у периферичній крові хворих на псоріаз другої групи після лікування вірогідно не змінювався ($p > 0,1$), а імунорегуляторний індекс перевищував норму на 53,2 % ($p < 0,05$) і не відрізнявся від початкового.

У динаміці лікування пацієнтів другої групи вміст В-лімфоцитів також вірогідно не змінювався і перевищував відповідний контрольний показник на 57,12 % ($p < 0,05$), а відносна кількість $CD16^+$-клітин залишалася в межах норми.

Разом із тим після лікування у хворих другої групи, як і пацієнтів першої, виявлено вірогідне зниження вмісту активованих лімфоцитів із раннім маркером активації $CD25^+CD71^+$ на 15,4 % ($p < 0,05$), однак їхня кількість залишалася вищою від норми на 43,2 % ($p < 0,05$). Також виявлено зростання відносної кількості $CD95^+$-лімфоцитів на 27,1 % ($p < 0,05$), що зумовлено застосуванням топічних глюкокортикостероїдів. Відносна кількість $CD30^+$-лімфоцитів у динаміці лікування у хворих другої групи також не змінилася і перевищувала аналогічний показник норми в 5,8 разу ($p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів другої клінічної групи виявлено незначні імуносупресивні та проапоптотичний вплив терапії на субпопуляції лімфоцитів. У хворих на псоріаз третьої групи, яких лікували препаратом етанерцепт, а також у пацієнтів четвертої (основної) групи, які отримували етанерцепт паралельно з курсом вузькосмугової (311 нм) фототерапії, після завершення терапії виявлено суттєві позитивні зміни в клітинній ланці імунної системи. Зокрема, у пацієнтів третьої групи загальна кількість лейкоци-

Таблиця 2. **Динаміка змін показників функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на псоріаз (M ± m)**

Показник	До лікування (n = 207)	Після лікування				Контрольна група (n = 35)
		Перша група (n = 54)	Друга група (n = 51)	Третя група (n = 50)	Четверта група (n = 52)	
РБГЛ з ФГА, %	81,8 ± 2,27	79,2 ± 2,45*	78,1 ± 1,23*	74,7 ± 1,29#	75,2 ± 1,63#	74,96 ± 1,54
Спонтанна РБТЛ, %	4,85 ± 0,11	3,91 ± 0,12*#	3,85 ± 0,11*#	2,81 ± 0,12#	2,84 ± 0,14#	2,79 ± 0,11
Фагоцитарний індекс, %	51,6 ± 1,38	47,1 ± 1,15*#	47,3 ± 1,04*#	55,9 ± 1,82*#	56,1 ± 1,73*#	62,60 ± 1,7
Фагоцитарне число	4,13 ± 0,1	3,89 ± 0,09*#	3,93 ± 0,07*	4,86 ± 0,11*#	4,90 ± 0,08*#	6,31 ± 0,22

тів у динаміці лікування зменшилася й була нижчою за норму на 19,2 % ($p < 0,05$), а у хворих четвертої не помічено вірогідної різниці ($p > 0,1$). Відносна кількість лімфоцитів у динаміці лікування також досягала у пацієнтів третьої та четвертої груп нормативних значень. При цьому у пацієнтів третьої групи зменшилася на 26,0 % ($p < 0,05$), а четвертої — на 23,3 % ($p < 0,05$) порівняно з початковим показником.

Потрібно зауважити, що відсоток $CD3^+$-клітин у динаміці лікування в обох групах не мав вірогідних змін і відповідав нормі. Виявлено вірогідне зниження відносної кількості $CD4^+$-лімфоцитів на 23,2 % ($p < 0,05$) в третій групі та на 22,5 % ($p < 0,05$) — в четвертій. При цьому спостерігалося компенсаторне зростання вмісту $CD8^+$-лімфоцитів на 21,5 % ($p < 0,05$) у третій групі хворих та на 30,9 % ($p < 0,05$) — у четвертій. Внаслідок змін в основних імунорегуляторних субпопуляціях відновився імунорегуляторний індекс до значень контрольної групи.

Також зауважено вірогідне зниження відносної кількості В-клітин, що є опосередкованим маркером, який підтверджує високий протизапальний ефект згаданих видів лікування, хоча ступінь зниження В-лімфоцитозу залежав від його виду. Так, у третій групі хворих кількість $CD19^+$-лімфоцитів знизилася на 32,3 % ($p < 0,05$), а у четвертій — на 41,1 % ($p < 0,05$) щодо значень контрольної групи.

За даними табл. 1, у хворих третьої та четвертої (основної) клінічних груп виявлено вірогідне зниження відносної кількості $CD25^+CD71^+$-лімфоцитів — відповідно на 37,7 % ($p < 0,05$) та 42,8 % ($p < 0,05$) — щодо норми.

У динаміці лікування хворих третьої та четвертої груп спостерігалися суттєві зміни вмісту активованих $CD95^+$-лімфоцитів. Застосування в терапії хворих цих груп препарату етанерцепт, який є інгібітором фактора некрозу пухлин (ФНП), супроводжувалося вірогідним зменшенням експресії Fas-рецептора на лімфоцитах, тобто зниженням їхньої готовності вступити в апоптоз. У пацієнтів третьої групи їхній рівень знизився на 51,35 % ($p < 0,05$), а четвертої — на 55,6 % ($p < 0,05$), при цьому досяг нормативного значення. Зниження вмісту $CD95^+$-лімфоцитів може бути зумовлено насамперед зниженням сироваткової концентрації ФНП-α як основного індуктора апоптозу лімфоцитів. У пацієнтів третьої групи в динаміці лікування виявлено вірогідне зниження вмісту $CD30^+$-лімфоцитів у 3,66 разу ($p < 0,05$) відносно початкових даних, а у хворих четвертої — в 4,22 разу ($p < 0,05$).

Таким чином, найбільш позитивний вплив на клітинну ланку імунної системи організму виявлено у хворих на псоріаз четвертої (основної) групи, які отримували імунобіологічну терапію препаратом етанерцепт у поєднанні із вузькосмуговою (311 нм) фототерапією. Після лікування за рахунок суттєвого зниження продукції ФНП та рівня його сироваткової концентрації зменшилися прозапальні зміни в клітинній ланці імунної системи, вірогідно зменшилася кількість лімфоцитів із раннім маркером активації, які саме й ініціювали подальший цитокіновий каскад розвитку та пролонгації запалення. Крім того, встановлене у пацієнтів четвертої групи вірогідне зниження кількості $CD30^+$-лімфоцитів є опосередкованим фактором, який свідчить про перемикання Тх2-відповіді (автоімунні вияви) на Тх1, а отже, на досягнення клініко-імунологічної ремісії псоріатичного процесу. Вкрай важливим для функціонування імунної системи можна вважати і зниження вмісту активованих лімфоцитів, які експресують Fas-рецептор, оскільки внаслідок посиленого апоптозу лімфоцитів, а саме Т-цитотоксичних лімфоцитів, і відбувалися автоімунні та проліферативні зміни, притаманні загостренню псоріатичного процесу.

Функціональну активність імунокомпетентних клітин у хворих на псоріаз у динаміці лікування наведено в табл. 2.

До початку курсів лікування у першій, другій, третій та четвертій (основній) клінічних групах не було поміченно вірогідної різниці показників.

Таблиця 3. **Рівень ЦІК у хворих на псоріаз у динаміці лікування (M ± m)**

Показник	До лікування (n = 207)	Після лікування				Контрольна група (n = 35)
		Перша група (n = 54)	Друга група (n = 51)	Третя група (n = 50)	Четверта група (n = 52)	
ЦІК великомолекулярні, ум. од.	28,69 ± 1,51	33,5 ± 1,07*#	34,6 ± 1,12*#	41,7 ± 1,22*#	42,3 ± 1,27*#	53,45 ± 3,12
ЦІК середньомолекулярні, ум. од.	56,75 ± 1,83	45,9 ± 1,73*#	46,6 ± 1,55*#	40,3 ± 1,24*#	39,1 ± 1,17*#	35,61 ± 1,22
ЦІК дрібномолекулярні, ум. од.	41,14 ± 1,78	32,7 ± 1,04*#	30,1 ± 1,1*#	21,8 ± 0,96*#	19,5 ± 0,81*#	12,04 ± 1,03

У хворих на псоріаз до терапії виявлено підвищення спонтанної на 73,84 % ($p < 0,05$) та стимульованої ФГА проліферативної активності лімфоцитів на 9,12 % ($p < 0,05$), що зумовлено автосенсибілізацією та високим вмістом активованих лімфоцитів унаслідок активності псоріатичного процесу.

У динаміці лікування у хворих першої та другої груп вірогідно знижувалася спонтанна продукція відповідно на 19,38 % ($p < 0,05$) та 20,62 % ($p < 0,05$), проте обидва значення перевищували норму на 40,14 % ($p < 0,05$) та 37,99 % ($p < 0,05$). У пацієнтів третьої та четвертої груп, які отримували імунобіологічний препарат етанерцепт, цей показник вірогідно знизився відповідно на 42,06 % ($p < 0,05$) та 41,44 % ($p < 0,05$) і досяг значень контрольної групи. Показник стимульованої ФГА проліферативної активності лімфоцитів після лікування у хворих як першої, так і другої груп не мав вірогідної різниці щодо початкового значення і був вірогідно вищим за норму. Водночас у хворих третьої та четвертої груп вірогідно знизився відповідно на 8,7 % ($p < 0,05$) та 8,8 % ($p < 0,05$) щодо значення контрольної групи. Нормалізація показників проліферативної активності лімфоцитів пов'язана насамперед зі зменшенням автоактивації та автосенсибілізації, відновленням чутливості рецепторного апарату лімфоцитів за зменшення антигенної та цитокінової стимуляції.

Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих на псоріаз до терапії була зниженою: фагоцитарний індекс Гамбурга — на 17,52 % ($p < 0,05$), а фагоцитарне число Райта — на 34,58 % ($p < 0,05$).

У динаміці лікування у хворих першої та другої груп виявлено подальше зниження згаданих показників. У хворих першої групи спостерігалося подальше зниження фагоцитарного індексу на 8,72 % ($p < 0,05$), а фагоцитарного числа — на 5,82 % ($p < 0,05$), а в другій групі — відповідно на 8,33 % ($p < 0,05$) та 4,84 % ($p > 0,1$).

У хворих третьої групи після призначення етанерцепту частково відновилася фагоцитарна активність, фагоцитарний індекс Гамбурга зріс на 8,3 % ($p < 0,05$), а фагоцитарне число Райта — на 17,68 % ($p < 0,05$), хоча обидва показники залишалися вірогідно нижчими за аналогічні у здорових осіб.

У хворих четвертої групи призначення етанерцепту із УФВ-терапією супроводжувалося підвищенням фагоцитарного індексу Гамбурга на 8,7 % ($p < 0,05$), а фагоцитарного числа Райта — на 18,64 % ($p < 0,05$).

Таким чином, різні схеми лікування хворих на псоріаз засвідчили ефективність щодо відновлення функціональної активності лімфоцитів та зменшення автоімунних виявів за рахунок передусім потужних протизапальних ефектів як глюкокортикостероїдів, так і імунобіологічної терапії й зниження рівня прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення. Зниження фагоцитарної активності в динаміці застосування глюкокортикостероїдів у пацієнтів першої та другої груп пов'язане із їхніми фармакологічними особливостями та супресивним впливом на фагоцитарну ланку імунної системи, а часткове відновлення відповідних показників у хворих у разі використання етанерцепту має опосередкований характер унаслідок зменшення прозапальних змін у імунній системі. Відсутність суттєвих змін фагоцитарної активності нейтрофілів вказує на доцільність надалі, на етапах реабілітації, призначати імунокоригувальні засоби після стабілізації стану хворих.

Динаміку сироваткової концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за використання різних схем терапії наведено в табл. 3.

Отже, до лікування у хворих першої, другої, третьої та четвертої (основної) груп не спостерігалося вірогідної різниці показників. У всіх хворих на псоріаз були вияви імунотоксикозу, які полягали в значному підвищенні рівня патогенних ЦІК на тлі зниження концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру. Загалом до терапії вміст патогенних середньомолекулярних ЦІК перевищував контрольний на 59,35 %

Таблиця 4. **Сироваткова концентрація основних класів імуноглобулінів у хворих на псоріаз у динаміці лікування (M ± m), г/л**

Показник	До лікування (n = 207)	Після лікування				Контрольна група (n = 35)
		Перша група (n = 54)	Друга група (n = 51)	Третя група (n = 50)	Четверта група (n = 52)	
IgG	15,98 ± 0,37	11,07 ± 0,24	11,13 ± 0,17	11,09 ± 0,31	11,15 ± 0,21	11,76 ± 0,44
IgA	1,92 ± 0,016	1,95 ± 0,02	1,98 ± 0,03	1,97 ± 0,02	1,99 ± 0,011	2,06 ± 0,13
IgM	1,68 ± 0,04	1,28 ± 0,06	1,30 ± 0,03	1,29 ± 0,02	1,30 ± 0,04	1,38 ± 0,05

($p < 0,05$), а ЦІК малого розміру — в 3,41 разу ($p < 0,05$) за одночасного зниження концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру на 46,32 % ($p < 0,05$) порівняно із нормою.

Таким чином, призначення стандартної схеми лікування сприяло вірогідному, проте недостатньому зменшенню імунотоксикозу. Так, рівень патогенних середньомолекулярних ЦІК та ЦІК малого розміру зменшився відповідно на 19,12 % ($p < 0,05$) та 20,52 % ($p < 0,05$), однак перевищував контрольні показники на 28,9 % ($p < 0,05$) та в 2,72 разу ($p < 0,05$). Одночасно зростав рівень ЦІК великого розміру на 16,77 % ($p < 0,05$), проте залишався нижчим від норми на 37,42 % ($p < 0,05$).

Подібна динаміка показників ЦІК спостерігалася і у хворих другої групи. Рівень патогенних середньомолекулярних ЦІК та ЦІК малого розміру вірогідно зменшився відповідно на 17,89 % ($p < 0,05$) та 26,83 % ($p < 0,05$), однак перевищував контрольні показники на 30,86 % ($p < 0,05$) та в 2,5 разу ($p < 0,05$). Також зростав рівень ЦІК великого розміру на 20,6 % ($p < 0,05$), проте залишався нижчим від норми на 37,32 % ($p < 0,05$).

Більша позитивна динаміка показників ЦІК спостерігалася в разі використання імунобіологічної терапії. При цьому рівень патогенних середньомолекулярних ЦІК та ЦІК малого розміру вірогідно зменшився відповідно на 29,0 % ($p < 0,05$) та 47,01 % ($p < 0,05$), однак перевищував показники контролю на 13,17 % ($p < 0,05$) та в 1,8 разу ($p < 0,05$). Також зростав вміст ЦІК великого розміру на 45,30 % ($p < 0,05$), проте все ж таки залишався нижчим від значень здорових осіб на 21,98 % ($p < 0,05$). Подібні позитивні зміни концентрації ЦІК зумовлені протизапальним ефектом зі зменшенням автоантигенемії та утворенням специфічних антитіл, а також із частковим відновленням фагоцитарної активності нейтрофілів.

Спостерігалася також у хворих четвертої групи. У них рівень патогенних середньомолекулярних ЦІК та ЦІК малого розміру вірогідно зменшився відповідно на 31,10 % ($p < 0,05$) і в 2,11 разу ($p < 0,05$), однак перевищував показники контролю на 9,8 % ($p < 0,05$) та 61,9 % ($p < 0,05$). Також зростав рівень ЦІК великого розміру на 47,4 % ($p < 0,05$), проте все ж таки залишався нижчим від значень здорових осіб на 20,85 % ($p < 0,05$).

До лікування у хворих першої, другої, третьої та четвертої (основної) груп не було помічено вірогідної різниці показників, наведених у табл. 4.

Отже, в сироватці крові хворих на псоріаз до терапії спостерігалося підвищення вмісту IgG на 35,88 % ($p < 0,05$), а IgM — на 21,74 % ($p < 0,05$). У динаміці лікування з використанням різних схем комбінованої терапії рівні IgG, IgM та IgA зменшилися до норми. Це свідчить про позитивну дію запропонованих схем лікування.

Висновки

Усі використані схеми терапії псоріазу мають імунореабілітуючі властивості, проте ступінь виразності їх різна. Найефективніша схема поєднаного застосування етанерцепту та УФВ-терапії, за якої зменшувалися проліферативні й запальні зміни в шкірі, антигенне навантаження, рівень ЦІК, автосенсибілізація та автоімунні порушення.

Список літератури

1. Пинсон И.Я. К вопросу о патогенезе псориаза // Рос. журн. кож. и вен. болезней. — 2006. — № 2. — С. 24—27.
2. Asadullah K., Sterry W., Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology // Clin. Exp. Dermatol. — 2002. — Vol. 27. — P. 578—584.
3. Chang E., Hammerberg C., Fisher G. et al. T-cell activation is potentiated by cytokines released by lesional psoriatic, but not normal, epidermis // Arch. Dermatol. — 1992. — Vol. 128. — P. 1479—1485.
4. Ettehadi P., Greaves M., Wallach D. et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF) biological activity in psoriatic skin lesions // Clin. Exp. Immunol. — 1994. — Vol. 96. — P. 146—151.
5. Nockowski P., Baran W. Novel approach to psoriasis // Terapia. — 2005. — Vol. 3. — P. 20—24.
6. Ozawa M., Aiba S. Immunopathogenesis of Psoriasis // Curr.

Drug Targets Inflamm. Allergy. — 2004. — Vol. 3. — P. 137—144.
7. Singri P., West D., Gordon K. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier // Arch. Dermatol. — 2002. — Vol. 138. — P. 657—63.
8. Tzu J., Mamelak A., Sauder D. Current advancements in the treatment of psoriasis: Immunobiologic agents // Clin. Applied Immunol. Rev. — 2006. — Vol. 6. — P. 99—130.

Р.Л. Степаненко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Состояние показателей иммунной системы организма у больных псориазом в динамике лечения

Цель работы — проанализировать количественные показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы организма у больных псориазом до и после терапии.

Материалы и методы. Под нашим комплексным наблюдением находились 207 больных псориазом вульгарным, в том числе 126 (61 %) мужчин и 81 (39 %) женщина. Возраст пациентов колебался от 18 до 79 лет. Показатели клеточного иммунитета в организме оценивали по изменению относительного и абсолютного количества Т-($CD3^+$) и В-($CD19^+$)-лимфоцитов, а также субпопуляций ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+CD71^+$, $CD30^+$, $CD95^+$). Для идентификации поверхностных структур лимфоцитов использовали метод прямой иммунофлюоресценции, при котором флюоресцентная метка присоединена к анти-CD мононуклеарным антителам серии Leu фирмы Becton Dikinson (США). Вычисления проводили на лазерном проточном цитофлюориметре фирмы Baston (США).

Результаты и обсуждение. Наиболее положительное влияние на клеточное звено иммунной системы организма обнаружено у больных псориазом, получавших иммунобиологическую терапию препаратом этанерцепт в сочетании с узкополосной (311 нм) фототерапией. После лечения у пациентов этой группы за счет существенного снижения продукции ФНО и уровня его концентрации в сыворотке крови уменьшились провоспалительные изменения в клеточном звене иммунной системы, вероятно уменьшилось количество лимфоцитов с ранним маркером активации, которые и инициировали дальнейший цитокиновый каскад развития и пролонгации заполнения. Кроме того, установленное достоверное снижение количества $CD30^+$-лимфоцитов является косвенным фактором, который свидетельствует о переключении Тх2-ответов (аутоиммунные проявления) на Тх1, а значит, на достижение клинико-иммунологической ремиссии псориатического процесса. Крайне важным для функционирования иммунной системы можно считать и снижение содержания активированных лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецептор, поскольку вследствие усиленного апоптоза лимфоцитов, а именно Т-цитотоксических лимфоцитов, и происходили аутоиммунные и пролиферативные изменения, присущие обострению псориатического процесса.

Выводы. Установлено, что все проведенные нами схемы терапии псориаза имеют иммунореабилитирующие свойства, однако степень выраженности их разная. Наиболее эффективна схема лечения путем сочетанного применения этанерцепта и УФВ-терапии, благодаря чему уменьшались пролиферативные и воспалительные изменения в коже, антигенная нагрузка, уровень ЦИК, аутосенсибилизация и аутоиммунные нарушения.

Ключевые слова: псориаз, системная иммуносупрессивная терапия, иммунологические изменения.

R.L. Stepanenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

State of immune system of the body in patients with psoriasis in the dynamics of treatment

Objective — to analyze the quantitative indicators of the cellular and humoral parts of the immune system of patients with psoriasis before and after the course of therapy.

Materials and methods. Under our complex examination were 207 patients with vulgar psoriasis, including 126 (61 %) men and 81 (39 %) women. The age of the examined patients ranged from 18 to 79 years. The indices of cellular immunity in the body were assessed by the changes in the relative and absolute number of T-($CD3^+$) and B-($CD19^+$)-lymphocytes, as well as subpopulations of ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+CD71^+$, $CD30^+$, $CD95^+$). To identify the surface structures of lymphocytes, a direct immunofluorescence method was used in which a fluorescent label was attached to anti-CD mononuclear antibodies of the Leu series of Becton Dikinson company (USA). The calculations were performed on a laser flow cytofluorimeter of Baston company (USA).

Results and discussion. The most positive effect on the cellular part of the body's immune system was found in patients with psoriasis who received immunotherapy with etanercept in combination with narrow-band (311 nm) phototherapy. After treatment of patients of this group, due to a significant reduction in production of TNF and its concentration in the blood serum, there was decrease in proinflammatory changes in the cellular part of the immune system, and the number of lymphocytes with an early activation marker which initiated a further cytokine cascade of development and prolongation of the filling. In addition, a significant decrease in the number of $CD30^+$-lymphocytes is found to be an indirect factor which indicates the switching of Tx2 responses (autoimmune manifestations) to Tx1, and therefore achievement of clinical and immunological remission of the psoriatic process. It is also very important for the functioning of the immune system to

consider the decrease in the content of activated lymphocytes expressing the Fas-receptor, because due to increased apoptosis of lymphocytes, namely T-cytotoxic lymphocytes, autoimmune and proliferative changes occured in the exacerbation of the psoriatic process.

Conclusions. It has been established that all our psoriasis therapy regimens have immunorehabilitation properties, but the degree of their expressiveness was different. The most effective therapy scheme is the combined use of etanercept and UVB which reduced proliferative and inflammatory changes in the skin, antigen load, level of CIC, autosensitivity and autoimmune disorders.

Key words: psoriasis, systemic immunosuppressive therapy, immunological changes.

Дані про автора:

Степаненко Роман Леонідович, д. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: dvk2@ukr.net

УДК 616.988:576.858.1]-036-02:616.5+616.8 ISSN 1727-5741

У.В. Федорова, О.О. Сизон
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дерматологічні та неврологічні особливості перебігу рецидивуючої герпетичної інфекції 1-го та 2-го типів

Мета роботи — порівняти гендерні, вікові, генетичні, дерматологічні та неврологічні особливості у хворих з рецидивною герпетичною інфекцією (РГІ).

Матеріали та методи. Комплексно обстежено 120 хворих з РГІ вірусу простого герпесу (ВПГ) 1-го і 2-го типів, серед яких були 41 чоловік та 79 жінок. Вік до 35 років мали 62 пацієнти, 35—50 — 37 пацієнтів і понад 50 — 21.

Результати та обговорення. Вірогідної гендерної залежності за характером загальних виявів інфекції не зауважено, за винятком втоми, яка спостерігалася частіше у жінок, — (71,0 ± 13,5) % ($p < 0,05$). Статева різниця спостерігалася у спектрі дерматологічних виявів, а саме: набряк губ — (14,9 ± 2,97) % ($p < 0,05$) та інших частин тіла — (20,2 ± 4,27) % ($p < 0,01$) істотно виражені були у жінок, проте висипку на статевих органах вірогідно частіше — (23,9 ± 3,94) % ($p < 0,05$) виявляли у чоловіків. Серед неврологічних ознак у жінок порівняно з чоловіками вірогідно частіше зауважували поліневропатії — (11,0 ± 3,03) % ($p < 0,05$), неврит сідничного нерва — (10,3 ± 3,35) % ($p < 0,05$) та головний біль — (21,4 ± 5,68) % ($p < 0,05$). На втому найбільше скаржилися пацієнти — (81,8 ± ± 17,2) % ($p < 0,05$) з ДНК ВПГ 1-го та 2-го типів у слині, серед яких було (39,4 ± 5,83) % хворих до 35 років ($p < 0,05$) та (29,6 ± 6,82) % віком від 35 до 50 років ($p < 0,05$). Біль у суглобах найбільше докучав (2,75 ± 1,19) % хворих віком 35—50 років ($p < 0,05$). Серед дерматологічних виявів переважали висипання на тілі — (24,2 ± 5,43) % хворих до 35 років ($p < 0,05$). На статевих органах найбільше висипів було у (18,9 ± 6,4) % хворих віком 35—50 років ($p < 0,05$). Серед ДНК вірусопозитивних осіб найбільше виявляли дерматологічні порушення, а саме: набряк губ — (16,8 ± 4,94) % ($p < 0,01$) та інших частин тіла — (20,5 ± 3,88) % ($p < 0,05$), висипання на статевих органах — (24,5 ± 8,03) % ($p < 0,05$), губах — (16,5 ± 7,27) % ($p < 0,05$), інших частинах тіла — (13,3 ± 3,12) % ($p < 0,05$). Неврологічні порушення були характерні для хворих із ДНК ВПГ 1-го та 2-го типів і мали вигляд полінейропатії — (12,1 ± 3,15) % ($p < 0,05$), почервоніння очей — (9,6 ± 4,89) % ($p < 0,05$) та невриту сідничного нерва — (11,3 ± 1,22) % ($p < 0,01$).

Висновки. Клінічні вияви рецидивної інфекції вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів найчастіше характеризувалися синдромом хронічної втоми та набряковими, дерматологічними і неврологічними виявами. Найзначніші клінічні відхилення спостерігалися у хворих із активною реплікативною здатністю вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів у слині.

Ключові слова

Рецидивна герпетична інфекція, вірус простого герпесу 1-го та 2-го типів, клініка.

Спектр клінічних виявів рецидивної герпетичної інфекції (РГІ) вірусу простого герпесу (ВПГ) 1-го й 2-го типів різноманітний, особливо поширені дерматологічні та неврологічні пошкодження. Клінічні вияви РГІ залежать від локалізації патологічного процесу та її поширеності, стану імунної системи, але незначно відрізняються від ознак первинного інфікування [1, 3, 4, 7].

Вірус герпесу 1-го типу передається повітряно-краплинним шляхом, найчастіше через слизову оболонку рота. Потрапивши всередину клітини і використавши цитологічну структуру для свого розмноження, нерідко її руйнує, що

призводить до характерних клінічних виявів дерматозу — появи везикул, болю, печіння [6, 10]. Вірус, пошкодивши нервові ганглії, може зберігатися в них протягом усього життя людини чи періодично активізуватися, переміщуючись по нервових волокнах до шкіри. Отже, ВПГ-1 є вірусом, якому притаманна тропність до нервової тканини, і тому він зумовлює як гострі, так і хронічні захворювання центральної і периферичної нервової системи [2, 5, 6].

Епідеміологічні дослідження, проведені в США та Японії, свідчать, що більше ніж 64 % спорадичних енцефалітів (первинно некротичних) зумовлені ВПГ-1. Часто герпетичний енцефаліт супроводжується геморагічним компонентом і виразним набряком головного мозку [5, 12]. Герпетичний менінгіт виявляють у 0,5—3 % випадків серозного менінгіту. Він є причиною арахноенцефалітів, енцефалополірадикулоневритів, енцефаломієлітів, полінейропатій [1, 6, 10].

ВПГ 2-го типу ще називають геніальним герпесом, яким інфіковано 20 % дорослого населення [10]. Статистичних даних про поширення герпетичної інфекції в Україні немає, однак припускають, що інфіковано від 80 до 200 чоловік на 100 тис. населення [4]. Захворювання спричинює у жінок ураження слизової оболонки зовнішніх статевих органів, піхви, маткових структур, придатків матки, нижнього відділу сечової системи, а в чоловіків зумовлює уретрит. У пацієнтів обох статей уражується шкіра низу живота, попереку, промежини. Вважають, що ВПГ-2 може спричиняти екстрагенітальну інфекцію, зокрема захворювання ЦНС та первинну генералізовану інфекцію новонароджених, які можуть інфікуватися під час пологів [10].

Таким чином, відомі різні клінічні форми герпетичної інфекції: ураження шкіри різноманітної локалізації, слизової оболонки ротової порожнини, статевих органів, центральної та периферичної нервової системи, очей, а також вісцеральні форми (пневмонія, гепатит, енцефаліт) [1, 3, 4, 7]. Найбільш клінічно поширені вияви, що спостерігаються на слизових оболонках та шкірі [6, 11, 12].

Мета роботи — порівняти гендерні, вікові, генетичні, дерматологічні та неврологічні особливості у хворих з рецидивною герметичною інфекцією.

Матеріали та методи

Комплексно обстежено 120 хворих з РГІ 1-го й 2-го типів.

Оцінку впливу РГІ на якість життя пацієнта визначали за допомогою психометричної анкети опитувальника Dermatology Life Quality Index (DLQI).

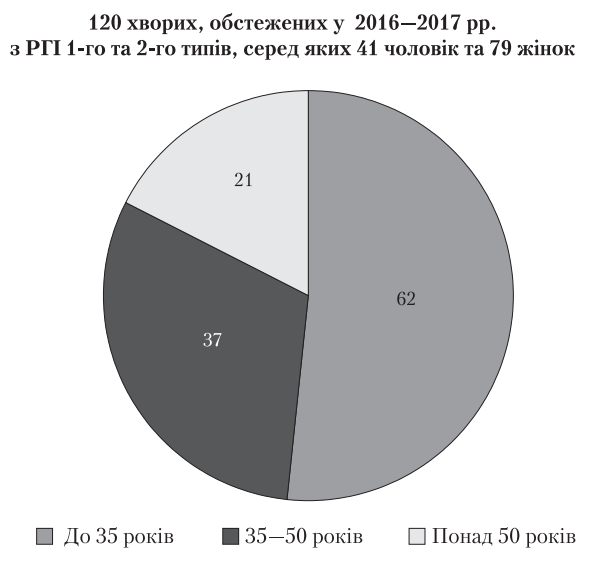


Рис. 1. **Розподіл пацієнтів за віком**

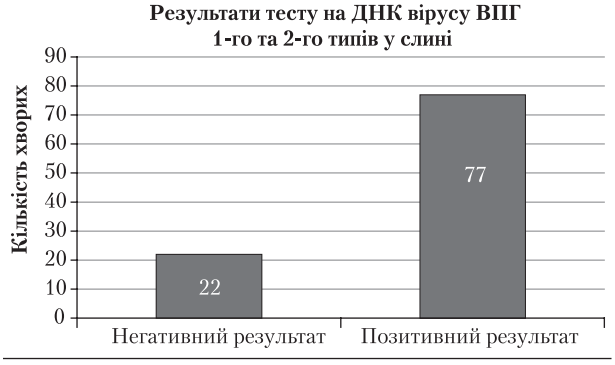


Рис. 2. **Результати аналізу тесту на ДНК вірусу герпесу у слині хворих**

ДНК вірусу простого герпесу визначали в слині шляхом полімеразної ланцюгової реакції. Перед відбором слини хворі не приймали їжі 4 год, тричі полоскали порожнину рота ізотонічним розчином натрію хлориду. Слину збирали в одноразові сухі стерильні пробірки об'ємом 2 мл (не менше 1,0 мл).

Результати опрацьовували за допомогою пакета ліцензійної програми Statistica for Windows 6.0 з використанням параметричних і непараметричних методів. Визначали середні значення (M), стандартні похибки (m), вірогідності різниці показників за ± 99,000 % довірливого інтервалу (p).

Результати та обговорення

За 2016—2017 рр. комплексно обстежено 120 хворих з РГІ 1-го та 2-го типів. Чоловіків було 41, а жінок 79. У віці до 35 років — 62 хворі, 35—50 — 37 хворих, понад 50 — 21. У 22 хворих були негативні результати тесту на ДНК вірусу ВПГ 1/2 у слині і у 77 — позитивні (рис. 1, 2).

Таблиця 1. **Клінічні вияви РГІ 1-го та 2-го типів у хворих (M ± m), %**

Клінічний вияв	Чоловіки (n = 41)	Жінки (n = 79)
Загальні		
Втома	12,2 ± 5,12	71,0 ± 13,5*
Слабкість	26,3 ± 10,4	42,4 ± 12,2
Субфебрильна температура	21,7 ± 17,3	33,6 ± 7,25
Біль у суглобах	0,00 ± 0,00	4,42 ± 1,93
Біль у м'язах	0,00 ± 0,00	5,33 ± 2,15
Дерматологічні		
Висип на:		
статевих органах	23,9 ± 3,94	7,90 ± 6,51*
вустах	7,32 ± 2,13	10,2 ± 5,53
інших частинах тіла	7,65 ± 2,52	9,14 ± 2,26
Свербіж	4,59 ± 3,25	10,4 ± 7,08
Набряк вуст	8,05 ± 2,23	14,9 ± 2,97*
Набряки інших частин тіла	7,05 ± 2,10	20,2 ± 4,27**
Неврологічні		
Полінейропатії	3,02 ± 0,92	11,0 ± 3,03*
Неврит сідничного нерва	1,05 ± 0,28	10,3 ± 3,35*
Неврит лицьового нерва	0,00 ± 0,00	2,62 ± 1,51
Головний біль	12,6 ± 3,53	21,4 ± 5,68*
Почервоніння очей	3,11 ± 1,29	6,49 ± 3,68

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (вірогідна різниця між групами хворих).

Таблиця 2. **Клінічні вияви рецидивної герпетичної інфекції 1-го та 2-го типів у хворих різних вікових груп (M ± m), %**

Вияв	Вік, роки		
	До 35 (n = 62)	35—50 (n = 37)	Понад 50 (n = 21)
Загальні			
Втома	39,4 ± 5,83	29,6 ± 6,82	13,3 ± 3,63*#
Слабкість	30,4 ± 8,43	33,2 ± 12,1	5,94 ± 4,92
Субфебрильна температура	20,6 ±10,9	27,0 ± 8,32	7,92 ± 6,82
Біль у суглобах	1,69 ± 0,65	2,75 ± 1,19	1,03 ± 0,64*#
Біль у м'язах	1,20 ± 0,72	2,17 ± 0,79	2,12 ± 1,44
Дерматологічні			
Висипка на:			
статевих органах	2,93 ± 0,34	18,9 ± 6,4	4,03 ± 1,40*
вустах	6,52 ± 3,11	5,44 ± 3,78	4,83 ± 2,69
інших частинах тіла	24,2 ± 5,43	8,12 ± 2,53*	9,55 ± 3,42*
Свербіж	14,5 ± 4,52	24,3 ± 5,73	9,52 ± 6,44
Набряк вуст	25,8 ± 5,16	27,0 ± 7,23	3,82 ± 1,34*#
Набряки інших частин тіла	12,7 ± 3,83	10,1 ± 4,56	5,82 ± 4,63
Неврологічні			
Полінейропатії	6,32 ± 2,05	5,29 ± 2,13	3,30 ± 1,64
Неврит сідничного нерва	3,07 ± 1,30	6,46 ± 2,06	2,03 ± 1,52
Неврит лицьового нерва	1,03 ± 0,26	1,24 ± 0,11	0,00 ± 0,00
Головний біль	11,3 ± 3,03	13,8 ± 3,11	10,0 ± 2,64
Почервоніння очей	2,54 ± 1,13	6,52 ± 2,62	1,52 ± 0,42#

Примітка. * $p < 0,05$; # $p < 0,05$ (достовірна різниця між 2-ю та 3-ю групою).

У анамнезі хворих переважало поєднання 2—3 супутніх захворювань різної етіології, серед яких домінували патологія травного каналу (42 %), трофічні зміни, пов'язані з нейросудинною реакцією на стрес (38 %), та дерматози (акне — у 16 хворих, псоріаз — у 12).

Порівняльну характеристику клінічних виявів РВІ ВПГ 1-го та 2-го типів у хворих наведено в табл. 1.

Отже, у жінок частіше спостерігалися синдроми хронічної втоми, набряковий та ураження нервової системи. Натомість у чоловіків переважали шкірні висипки.

Вірогідної гендерної залежності за характером загальних виявів інфекції, за винятком втоми, яку діагностовано у (71,0 ± 13,5) % жінок ($p < 0,05$) не помічено. Статева різниця спостерігалася щодо спектра дерматологічних виявів, а саме: набряки губів (14,9 ± 2,97) % ($p < 0,05$) та інших частин тіла (20,2 ± 4,27) % ($p < 0,01$) істотно виразні були у жінок, проте висипання на статевих органах (23,9 ± 3,94) % ($p < 0,05$) переважали у чоловіків.

Неврологічні вияви інфекції ВПГ 1-го та 2-го типів були характерними для жінок і незначної частини чоловіків. У жінок вірогідно переважали поліневропатії (11,0 ± 3,03) % ($p < 0,05$), неврит сідничного нерва (10,3 ± 3,35) % ($p < 0,05$) та головний біль (21,4 ± 5,68) % ($p < 0,05$).

Хворі різних вікових груп вірогідно відрізнялися між собою за клінічними виявами РГІ ВПГ 1-го й 2-го типу (табл. 2). Серед загальних виявів спостерігалася втома, яку найбільше відчували (39,4 ± 5,83) % хворих віком до 35 років ($p < 0,05$) та (29,6 ± 6,82) % від 35 до 50 років ($p < 0,05$). На біль у суглобах найчастіше скар-

Таблиця 3. **Клінічні вияви РГІ 1-го та 2-го типів у хворих за результатами полімеразної ланцюгової реакції в слині (M ± m), %**

Вияв	Хворі (n = 99)	
	«–» ДНК (n = 22)	«+» ДНК (n = 77)
Загальні		
Втома	12,7 ± 4,09	81,8 ± 17,2*
Слабкість	22,1 ± 11,3	46,8 ± 13,6
Субфебрильна температура	10,8 ± 8,14	44,0 ±15,19
Біль у суглобах	1,36 ± 1,12	3,39 ± 1,44
Біль у м'язах	1,32 ± 0,91	4,83 ± 2,14
Дерматологічні		
Висипка на:		
статевих органах	6,82 ± 3,94	24,5 ± 8,03*
вустах	1,81 ± 0,43	16,5 ± 7,27*
інших частинах тіла	3,39 ± 1,75	13,3 ± 3,12*
Свербіж	4,38 ± 4,84	10,6 ± 8,75
Набряк вуст	5,39 ± 2,18	16,8 ± 4,94**
Набряки інших частин тіла	7,54 ± 1,93	20,5 ± 3,88*
Неврологічні		
Полінейропатії	2,53 ± 0,73	12,1 ± 3,15*
Неврит сідничного нерва	0,00 ± 0,00	11,3 ± 1,22**
Неврит лицьового нерва	0,00 ± 0,00	2,62 ± 1,51
Головний біль	7,83 ± 3,24	26,3 ± 5,11
Почервоніння очей	0,00 ± 0,00	9,6 ± 4,89*

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (вірогідна різниця між групами хворих).

Таблиця 4. **Показник якості життя за анкетами DLQI хворих РГІ**

Кількість балів	Характеристика	Кількість хворих на АП, %	DLQI (M ± m), бал
0—1	Не впливає на якість життя	— / —	—
2—5	Незначно впливає на якість життя	— / —	—
6—10	Помірно впливає на якість життя	12 / 10	8,50 ± 1,5
11—20	Виразно впливає на якість життя	88 / 73,33	19,46 ± 0,6
21—30	Надзвичайно виразно впливає на якість життя	20 / 16,67	27,32 ± 1,7
Середній бал усіх хворих на АП (n = 120)			22,78 ± 1,3

жилися (2,75 ± 1,19) % хворих віком 35—50 років ($p < 0,05$).

Серед дерматологічних виявів переважали висипання на тілі (24,2 ± 5,43) % хворих віком 35 років ($p < 0,05$). На статевих органах найбільше елементів висипки було у (18,9 ± 6,4) % хворих віком 35—50 років ($p < 0,05$).

Не помічено вірогідної різниці між хворими різних вікових категорій за характером неврологічної патології. Лише у (6,52 ± 2,62) % хворих ($p < 0,05$) віком 35—50 років спостерігалося почервоніння очей.

Отже, клінічні вияви рецидивної інфекції ВПГ 1-го та 2-го типів найвиразніші у хворих молодого (до 35 років) і середнього (35—50 років) віку. У разі супутніх дерматозів на тлі рецидивної інфекції ВПГ спостерігався атиповий чи торпідний перебіг псоріазу й акне.

Клінічні вияви РГІ 1-го та 2-го типів у хворих за результатами полімеразної ланцюгової реакції в слині наведено в табл. 3.

Загальні вияви інфекції характеризувалися переважно втомою, яку відчувало найбільше хворих (81,8 ± 17,2) % ($p < 0,05$) з ДНК ВПГ 1-го та 2-го типів. У цієї групи хворих порівняно з пацієнтами, у яких згаданого вірусу не було, найбільше спостерігалися дерматологічні вияви, а саме: набряк губ (16,8 ± 4,94) % ($p < 0,01$) та інших частин тіла (20,5 ± 3,88) % ($p < 0,05$); висипка на статевих органах (24,5 ± 8,03) % ($p < 0,05$), губах (16,5 ± 7,27) % ($p < 0,05$) та інших частинах тіла (13,3 ± 3,12) % ($p < 0,05$). Неврологічні вияви переважно виявляли у хворих з ДНК ВПГ 1-го та 2-го типів, а саме: полінейропатії (12,1 ± 3,15) % ($p < 0,05$), почервоніння очей (9,6 ± 4,89) % ($p < 0,05$) та особливо неврит сідничного нерва (11,3 ± 1,22) % ($p < 0,01$).

РГІ впливав на якість (табл. 4, рис. 3) життя у 88 (73,33 %) пацієнтів з індексом DLQI = = (19,5 ± 0,6) бала і надзвичайно — у 20 (16,67 %) хворих з DLQI = (27,3 ± 1,7) бала. Деталізований аналіз анкет DLQI підтвердив негативний вплив на відчуття хворих — від (3,68 ± 1,63) до (5,16 ± 1,2) бала за норми 3—6 балів, особисті стосунки, активність. Якість життя прямо залежала від загострення основної патології (найбільший показник був у разі загострення РГІ та псоріазу — (25,7 ± 1,1) бала, тривалості перебігу РГІ (за анамнезу РГІ понад 6 років — DLQI = (28,3 ± 1,4) бала.

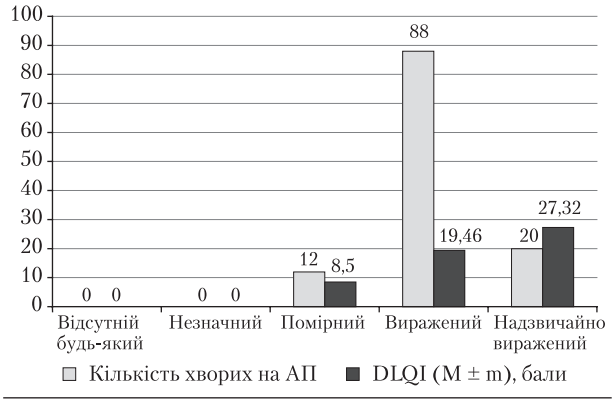


Рис. 3. **Результати аналізу якості життя пацієнтів**

Отже, у хворих з рецидивною інфекцією ВПГ 1-го та 2-го типів, у слині яких виявляли простий герпес, частіше спостерігалися набряковий синдром, висипку різної локалізації та неврологічні ураження.

Висновки

1. Вірогідної гендерної залежності за характером загальних виявів інфекції не було, за винятком утоми, діагностованої в жінок ($p < 0,05$). Статева різниця спостерігалася в спектрі дерматологічних виявів і характеризувалася виразним набряковим синдромом у жінок та більшою кількістю висипань у чоловіків.

2. Клінічні ознаки рецидивної інфекції вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів найбільше виразні у хворих молодого (до 35 років) і середнього (35—50 років) віку.

3. Значні клінічні відхилення (набряк, висипання, полінейропатії) спостерігалися у хворих з активною реплікативною здатністю вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів у слині, які мали виразний вплив на якість життя у 73,33 % пацієнтів, особливо за тривалості хвороби понад 6 років.

Список літератури

1. Амбалов Ю.М., Рязанова О.А., Коваленко А.П. Способ моделирования рецидивов заболевания у больных простым герпесом и его патогенетическое обоснование // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 52—53.
2. Баулина Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. Микро РНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления // Acta Naturae. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 28.
3. Злотникова М.В. Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 1. — С. 7—14.
4. Любошенко Т.М. Клинико-иммунологические аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса // Междунар. науч.-исслед. журн. — 2016. — 1—3 (43).
5. Современные аспекты герпес-вирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. рекомендации. — Правительство Москвы, Департамент здравоохранения / Сост. Н.В. Каражас и др. — М.: Спецкнига, 2012. — 128 с.
6. Bernstein D.I., Bellamy A.R., Hook E.W. et al. Epidemiology, clinicalpresentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women // Clinical infectious diseases. — 2013. — Vol. 56, N 3. — P. 344—351.
7. Guo H., Omoto S., Harris P.A. et al. Herpes simplex virus suppresses necroptosis in human cells // Cellhost & Microbe. — 2015. — Vol. 17, N 2. — P. 243—251.
8. Galley F.B., Hongyan I.G., Hariuy G.A. et al. Herpes simplex virus new pathogenesis // Cellhost & Microbe. — 2013. — Vol. 12, N 1. — P. 342—350.
9. Hor J.L., William R.H., Scott N.M. Neutrophils are dispensable in the modulation of T cell immunity against cutaneous HSV-1 infection // Scientific Reports. — 2017. — Vol. 7.
10. Looker K.J., Magaret A.S., Turner K M. et al. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infectionsin 2012 // PloSone. — 2015. — Vol. 10 (1). — P. 114—989.
11. Tobian A.A., Grabowski M.K., Serwadda D. et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy // J. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 14 (2). — P. 252.
12. Schiffer J.T., Corey L. Rapid hostimmune response and viral dynamicsin herpes simplex virus-2 infection // Nature Medicine. — 2013. — Vol. 19 (3). —P. 280—288.

У.В. Федорова, О.О. Сизон

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Дерматологические и неврологические особенности течения рецидивирующей герпетической инфекции 1-го и 2-го типов

Цель работы — сравнить гендерные, возрастные, генетические, дерматологические и неврологические особенности у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ).

Материалы и методы. Комплексно обследовано 120 больных с РГИ вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, среди которых были 41 мужчина и 79 женщин. В возрасте до 35 лет было 62 пациента, 35—50 — 37 пациентов и более 50 — 21.

Результаты и обсуждение. Достоверной гендерной зависимости по характеру общих проявлений инфекции не диагностировано, за исключением усталости, которая наблюдалась достоверно чаще у женщин — (71,0 ± 13,5) % ($p < 0,05$). Половые различия наблюдались в спектре дерматологических проявлений, а именно: отек губ — (14,9 ± 2,97) % ($p < 0,05$) и других частей тела — (20,27 ± 4,27) % ($p < 0,01$) существенно выражены были у женщин, однако сыпь на половых органах достоверно чаще — (23,9 ± 3,94) % ($p < 0,05$) встречалась у мужчин. Среди невро-

логических проявлений у женщин по сравнению с мужчинами достоверно чаще преобладали полиневропатии — (11,0 ± 3,03) % ($p < 0,05$), неврит седалищного нерва — (10,3 ± 3,35) % ($p < 0,05$) и головная боль — (21,4 ± 5,68) % ($p < 0,05$). Усталость чувствовали пациенты — (81,8 ± 17,2) % ($p < 0,05$) с ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов в слюне, среди которых было (39,4 ± 5,83) % больных до 35 лет ($p < 0, 05$) и (29,6 ± 6,82) % в возрасте от 35 до 50 лет ($p < 0,05$). Боль в суставах больше проявлялась у (2,75 ± 1,19) % больных в возрасте 35—50 лет ($p < 0,05$). Среди дерматологических проявлений преобладали сыпь на теле — (24,2 ± 5,43) % больных до 35 лет ($p < 0,05$). На половых органах больше высыпаний было у (18,9 ± 6,4) % больных в возрасте 35—50 лет ($p < 0,05$). Среди ДНК вирусположительных лиц больше проявлялись дерматологические нарушения, а именно: отеки губ — (16,8 ± 4,94) % ($p < 0,01$) и других частей тела — (20,5 ± 3,88) % ($p < 0,05$), сыпь на половых органах — (24,5 ± 8,03) % ($p < 0,05$), губах — (16,5 ± 7,27) % ($p < 0,05$), других частях тела — (13,3 ± 3,12) % ($p < 0,05$). Неврологические нарушения были характерны для больных с ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов и проявлялись в виде полинейропатии — (12,1 ± 3,15) % ($p < 0,05$), покраснения глаз — (9,6 ± 4,89) % ($p < 0,05$) и неврита седалищного нерва — (11,3 ± 1,22) % ($p < 0,01$).

Выводы. Клинические проявления рецидивирующей инфекции вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов характеризовались чаще синдромом хронической усталости и отечными, дерматологическими и неврологическими нарушениями. Наиболее значительные клинические отклонения наблюдались у больных с активной репликативной способностью вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в слюне.

Ключевые слова: рецидивирующая герпетическая инфекция, вирус простого герепеса 1-го и 2-го типов, клиника.

U.V. Fedorova, O.O. Syzon

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Dermatological and neurological features of the development of the first and second type recurrent herpes infection

Objective — to compare gender, age, genetic, dermatological and neurological features in patients with recurrent herpes infection (RHI).

Materials and methods. We examined 120 RHI patients with 1 and 2 types of herpes simplex virus (HSV) including 41 men and 79 women. 62 patients were under age 35, 37 patients were 35—50, 21 patients were over 50.

Results and discussion. Credible gender dependence on the nature of common infection manifestations was not found except for fatigue, which was observed more frequently in women (71.0 ± 13.5 %; $p < 0.05$). Gender differences were observed in the range of dermatological manifestations such as lips swelling (14.9 ± 2.97 %; $p < 0.05$). Other body parts swelling (20.2 ± 4.27 %; $p < 0.01$) was more significantly expressed in women however rashes on genitals (23.9 ± 3.94 %, $p < 0.05$) were more common in men. Among the neurological manifestations, polyneuropathy (11.0 ± 3.03 %; $p < 0.05$), sciatic neuritis (10.3 ± 3.35 %; $p < 0.05$) and especially headaches (21.4 ± 5.68 %; $p < 0.05$) were evidentially more frequent in women than in men. Fatigue was mostly present in patients (81.8 ± 17.2 %; $p < 0.05$) who had 1 and 2 types of DNA HSV in saliva. (39.4 ± 5.83) % of them were under age 35 ($p < 0.05$) and (29.6 ± 6.82) % were 35 to 50 years old ($p < 0.05$). Joint pains were more manifested in patients aged 35—50 years (2.75 ± 1.19) % ($p < 0.05$). Body rashes prevailed among other dermatological manifestations (24.2 ± 5.43) % in patients under age 35 ($p < 0.05$). Genital rashes were detected in (18.9 ± 6.4) % of patient aged 35—50 years ($p < 0.05$). Among DNA virus positive individuals the most common were dermatological manifestations such as swelling of lips (16.8 ± 4.94 %; $p < 0.01$) and other body parts (20.5 ± 3.88 %; $p < 0.05$), genital rashes (24.5 ± 8.03 %; $p < 0.05$). Neurological manifestations were more common in patients with 1 and 2 types of DNA HSV and expressed as polyneuropathy (12.1 ± 3.15 %; $p < 0.05$), eye redness (9.6 ± 4.89 %; $p < 0.05$) and sciatic neuritis (11.3 ± 1.22 %; $p < 0.01$).

Conclusions. Clinical manifestations of recurrent HSV infection of 1 and 2 types were mostly characterized with chronic fatigue syndrome and oedematic, dermatological and neurological disorders. The most significant clinical variations were observed in patients with active replicative ability of HSV of 1 and 2 types in saliva.

Key words: recurrent herpes infection, herpes simplex virus of 1 and 2 types, clinical picture.

Дані про авторів:

Федорова Уляна Володимирівна, асист. кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Сизон Орися Орестівна, д. мед. н., доц., зав. кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

79013, м. Львів, вул. Коновальця, 1

E-mail: syzon-orysya@ukr.net

УДК 616-018.73-07-08-092 ISSN 1727-5741

Л.М. Хамаде
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Динамика соотношений клеток иммунной системы периферической крови больных грибовидным микозом в процессе комбинированной терапии

Цель работы — определение динамики изменений показателей основных иммунофенотипов клеток периферической крови больных грибовидным микозом на различных стадиях развития заболевания в процессе химиотерапии.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением было 12 больных грибовидным микозом (ГМ), которые проходили лечение в клинике кафедры дерматологии и венерологии НМУ имени О.О. Богомольца. Диагноз и стадии заболевания подтверждали на основании клинических симптомов и анализа периферической крови. Клиническая информация получена в ходе анализа историй болезни пациентов. Лечили больных препаратами на основе проспидия хлорида (хлоксиперазина) в виде лиофилизированного порошка для инъекций (в 1 ампуле — 100 мг) и 30 % мазевой формы. Проточную цитометрию проводили на образцах крови, отобранных у 12 пациентов в возрасте от 65 до 85 лет с ГМ с 2013 по 2017 г. У 6 больных был ГМ IA стадии и у 6 — IIB. Анализ крови проводили 2 раза — до и после химиотерапии проспидия хлоридом. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения SigmaSat версии 1.0 (Jandel Corporation, San Rafael, CA). Пропорции сравнивали с применением U-критерия Манна—Уитни и коэффициента корреляции Спирмена. Для всех статистических тестов статистическая значимость подтверждалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В крови больных ГМ IA и IIB стадий с помощью метода проточной цитофлуорометрии после терапии с применением проспидия хлорида выявлено достоверное снижение количества $CD45^+CD5^+CD19^-$ и $CD45^+CD3^+$-лимфоцитов при более выраженном снижении количества $CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$ Т-лимфоцитов хелперов в группе больных на стадии IA.

Выводы. Изучение динамики изменения количественного состава хелперной субпопуляции в процессе терапии с применением препарата проспидия хлорида свидетельствовало о снижении $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$ наивных Т-хелперов и $CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Т-клеток памяти во всех группах больных. При этом наиболее выраженное снижение уровня $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$ наивных Т-хелперов и $CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Т-клеток памяти наблюдалось у больных ГМ на стадии IA.

У больных ГМ на стадии IIB, в отличие от больных на стадии IA, наблюдалось достоверное снижение популяций уровней $CD45^+C19^+CD5^+CD27^+$ В-клеток памяти и $CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$-естественных киллерных клеток.

Ключевые слова

Грибовидный микоз, комбинированная терапия, изменение показателей иммунофенотипов клеток периферической крови.

Некоторое время в научных публикациях указывали на то, что в периферической крови больных ГМ наблюдаются нарушения в соотношении основных субпопуляций лимфоцитов [4]. Особо обращали на себя внимание нарушение количественных соотношений между CD4 и CD8-клетками, а также противоречивые данные об изменениях количественного состава $CD19^+$ В-лимфоцитов и $CD56^+$ натуральных киллерных клеток [6]. Также нет единого мнения об особенностях клеточного состава и соотношениях лимфоцитов периферической крови больных ГМ при различных стадиях заболевания. Однако наиболее спорным и интересным остается вопрос влияния некоторых химиопрепаратов на динамику соотношений клеток иммунной системы периферической крови у больных ГМ на различных стадиях развития заболевания [5, 9].

Цель работы — определение динамики изменений показателей основных иммунофенотипов клеток периферической крови у больных ГМ на

различных стадиях развития заболевания в процессе химиотерапии.

Материалы и методы

Все пациенты проходили лечение в клинике кафедры дерматологии и венерологии НМУ имени О.О. Богомольца. Диагноз и стадии ГМ подтверждали на основании клинических симптомов и результатов анализа периферической крови. Клиническая информация получена в ходе анализа историй болезни пациентов. Лечили больных препаратами на основе проспидия хлорида (хлоксиперазина) в виде лиофилизированного порошка для инъекций (в 1 ампуле — 100 мг) и 30 % мазевой формы.

Проспидия хлорид вводили ежедневно внутримышечно в дозе 100 мг, суммарная доза на курс лечения составляла 3 г. Наружно препарат применяли в дозе 0,4—3 мг раз в 1 сут. Курс лечения — 21 аппликация.

Проточную цитометрию проводили на образцах крови, отобранных у 12 больных ГМ в возрасте от 65 до 85 лет с 2013 по 2017 г. У 6 больных был ГМ IA стадии, у 6 IIB. Анализ крови проводили 2 раза — до и после химиотерапии препаратом проспидия хлорида.

Методом проточной цитофлуорометрии изучено в крови следующие субпопуляции Т-лимфоцитов: общие Т-лимфоциты ($CD45^+CD5^+CD19^-$), общие Т-лимфоциты ($CD45^+CD3^+$), Т-хелперы ($CD3^+CD4^+CD8^-$), наивные Т-хелперы ($CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$), Т-клетки памяти ($CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$), активированные Т-хелперы (на стадии дифференцирования) ($CD4^+CD45RA^+CD45RO^+$), активированные Т-хелперы (поздняя активация) ($CD45^+CD4^+HLA^-DR^+$), активированные Т-хелперы (ранняя активация) ($CD4^+CD25^+$), регуляторные Т-клетки ($CD45^+CD4^+CD25brightCD127neg$), Т-цитотоксические лимфоциты ($CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+$), Т-цитотоксические активированные лимфоциты ($CD45^+CD3^+CD8^+CD38^+$), Т-цитотоксические активированные ($CD45^+CD3^+CD8^+HLA^-DR^+$), соотношение CD4/CD8, DNT-L ($CD45^+CD3^+CD4^-CD8^-$), DPT-L ($CD45^+CD3^+CD4^+CD8^+$), Т-NK-клетки (цитолитические) ($CD45^+CD3^+CD16^+CD56^+$), активированные Т-клетки ($CD45^+CD3^+HLA^-DR^+$), αβ-Т-клетки ($CD3^+TcR\alpha\beta^+TcR\ \gamma\delta^-$), γδ-Т-клетки ($CD3brightTcR\alpha\beta^-TcR\ \gamma\delta^+$). Образцы крови анализировали с помощью трехцветной проточной цитометрии по методике производителя моноклональных антител.

Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения SigmaSat версии 1.0 (Jandel Corporation, San Rafael, CA). Пропорции сравнивали с помощью U-критерия Манна—Уитни и коэффициента корреляции Спирмена. Для всех тестов статистическая значимость подтверждалась при p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Исследовали показатели иммунофенотипирования клеток периферической крови у больных ГМ по методу лазерной проточной цитофлуорометрии (таблица).

Итак, в крови больных ГМ IA и IIB стадий после терапии с применением проспидия хлорида выявлено достоверное снижение количества $CD45^+CD5^+CD19^-$ и $CD45^+CD3^+$-лимфоцитов при более выраженном снижении уровней $CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$ Т-лимфоцитов хелперов в IA стадии. У всех больных снижено количество $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$-наивных Т-хелперов и $CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Т-клеток памяти. Особенно обращает на себя внимание резкое сокращение количества $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^+$-активированных Т-хелперов и $CD45^+CD4^+HLA^-DR^+$-активированных Т-хелперов поздней активации при ГМ IA стадии. При этом наблюдалось достоверное уменьшение содержания $CD45^+CD3^+CD4\text{-}CD8^+T^-$-цитотоксических лимфоцитов, активированных $CD45^+CD3^+CD8^+CD38^+$ и $CD45^+CD3^+CD8^+HLA^-DR^+$ Т-цитотоксических лимфоцитов. В процессе терапии с применением проспидия хлорида у больных ГМ IA стадии наблюдалось достоверное снижение количества $CD45^+CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-клетки, а также В-лимфоцитов, представленных основными фенотипами $CD45^+CD19^+$; $CD45^+CD19^+CD5^+$ B1-клеток, $CD45^+C19^+CD5^+CD27^-$ B2-наивных клеток и $CD45^+C19^+CD5^+CD27^+$ В-клеток памяти. У больных ГМ IIB стадии в процессе терапии с применением проспидия хлорида наблюдалось достоверное снижение только в популяциях клеток с фенотипом $CD45^+CD19^+$; $CD45^+C19^+CD5^+CD27^+$ В-клеток памяти и $CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$-естественных киллерных клеток.

$CD4^+$-субпопуляция Т-лимфоцитов-хелперов не однородна по физиологическим функциям. Эти клетки делятся в зависимости от способности продуцировать различные цитокины и экспрессировать на своей поверхности особые антигенные структуры. Клетки, экспрессирующие маркер CD45RA, получили название наивных лимфоцитов, а клетки с маркером CD45RO были обозначены как Т-хелперы памяти [8].

Предполагают, что циркулирующие в крови больных ГМ наивные $CD45RA^+$-клетки мигрируют в периферические лимфатические узлы и там активируются под действием различных антигенных сигналов при контакте с антиген-

Таблица. **Динамика результатов иммунофенотипирования клеток периферической крови больных ГМ IA и IIB стадий в процессе комбинированной терапии**

CD-фенотип клеток	Референтные показатели нормы	ГМ IA стадии до лечения (n = 6)	ГМ IA стадии после лечения (n = 6)	ГМ IIB стадии до лечения (n = 6)	ГМ IIB стадии после лечения (n = 6)
$CD45^+CD5^+CD19^-$ Т-лимфоциты, %	60—80	73,7,3 ± 2,8	65,0 ± 7,6*	79,9 ± 1,6	70,3 ± 3,1*
$CD45^+CD3^+$-лимфоциты, %	60—80	74,0,3 ± 3,5	62,3 ± 7,5*	81,1 ± 1,6	69,7 ± 2,5*
$CD45^+CD3^+CD4^+CD8$ Т-хелперы, %	33—52	46,8 ± 2,7	19,9 ± 4,3*	42,2 ± 1,6	42,9 ± 1,2
$CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$-наивные Т-хелперы	10—30	13,4 ± 2,6	6,7 ± 3,5*	16,2 ± 2,4	13,3 ± 1,9*
$CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Т-клетки памяти	5—25	22,6 ± 1,3	10,5 ± 1,0*	28,5 ± 0,8	16,0 ± 3,4*
$CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^+$-активированные Т-хелперы	5—15	10,7 ± 2,5	2,7 ± 0,8*	8,3 ± 0,9	7,0 ± 0,9
$CD45^+CD4^+$HLA-DR^+-активированные Т-хелперы (поздняя активация)	2—9	25,5 ± 8,3	7,6 ± 0,9*	6,6 ± 1,1	5,0 ± 0,9
$CD45^+CD4^+CD25^+$-активированные Т-хелперы (ранняя активация)	5—17	22,2 ± 1,3	20,2 ± 0,3	18,3 ± 1,3	17,4 ± 3,1
$CD45^+CD4^+$CD25brightCD127neg регуляторные Т-лимфоциты	7—10	7,8 ± 0,7	7,2 ± 1,1	9,5 ± 0,3	8,0 ± 0,7
$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+$ Т-цитотоксические лимфоциты, %	19—35	39,3 ± 9,2	25,9 ± 1,8*	27,0 ± 2,6	26,6 ± 3,5
$CD45^+CD3^+CD8^+CD38^+T^-$-цитотоксические лимфоциты активированные, %	2—27	9,6 ± 0,1	3,2 ± 1,3*	8,2 ± 1,1	7,2 ± 1,5
$CD45^+CD3^+CD8^+$HLA-DR^+T^--цитотоксические лимфоциты активированные, %	3—19	37,9 ± 1,4	13,5 ± 4,1*	12,7± 3,3	10,9 ± 2,1
Соотношение $CD4^+/CD8^+$	1,0—2,5	1,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3*	2,1 ± 0,3	1,7 ± 0,4*
$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^-DPT^-L$, %	< 3	1,5 ± 0,3	1,1 ± 0,5*	1,6 ± 0,3	1,1 ± 0,04
$CD45^+CD3^+CD4^+CD8^+DNT^-L$, %	< 7	5,5 ± 1,9	3,2 ± 0,7 *	4,9 ± 0,5	2,8 ± 0,7*
$CD45^+CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT^--клетки, %	0—10	7,3 ± 1,1	4,6 ± 1,2*	7,1 ± 0,5	6,2 ± 0,2
$CD45^+CD3^+$HLA-DR^+-активированные Т-клетки, %	3—10	23,7 ± 11,5	6,5 ± 1,3*	6,5 ± 1,5	5,8 ± 0,8
$CD45^+CD3^+$TcRαβ$^+$TcR $γδ^-αβ^-$ Т-клетки, %	87—98	96,9 ± 0,4	93,4 ± 2,2	95,9 ± 1,4	94,2 ± 1,4
$CD45^+CD3^+$TcRαβ-TcR $γδ^+$ γδ-Т-клетки, %	1,5—9,0	6,6 ± 0,5	3,1 ± 0,4*	5,8 ± 1,4	4,1 ± 0,4
$CD45^+CD19^+$ В-лимфоциты, %	7—19	22,2 ± 9,0	11,4 ± 1,5*	13,0 ± 1,6	10,6 ± 0,3*
$CD45^+CD19^+CD5^+$ В1-клетки (аутореактивные)	4—17	26,6 ± 13,4	4,1 ± 1,3*	11,1 ± 2,4	10,7 ± 1,6
$CD45^+CD19^+CD5^+CD27^-$ В2-клетки (наивные)	82—96	90,9 ± 1,3	73,4 ± 13,4*	89,3 ± 1,7	88,9 ± 2,4
$CD45^+CD19^+CD5^+CD27^+$ В-клетки памяти	22—40	32,9 ± 4,1	9,5 ± 0,4*	38,3 ± 7,3	18,8 ± 3,8*
$CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$-естественные киллеры, %	6—20	14,9 ± 3,9	12,6 ± 2,8	15,9 ± 3,1	8,5 ± 1,4*
$CD45^+CD3^-$CD16 bright CD56dim-цитотоксические NK-клетки, %	2—7	5,0 ± 1,9	4,1 ± 0,5	5,6 ± 0,3	4,7 ± 0,9
$CD45^+CD3^-$CD16dimCD56bright цитокин продуцирующие NK-клетки, %	93—98	95,9 ± 1,9	95,0 ± 0,5	95,3 ± 1,9	94,4 ± 1,3
$CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+CD38^+$CD8dim-активированные NK-клетки, %	17—55	37,8 ± 5,5	34,6 ± 5,8	48,0 ± 5,5	44,7 ± 3,2

Примечание. * $p < 0,05$ достоверно по сравнению с показателями контрольной группы.

представляющими клетками. Существуют противоречивые данные, что эти клетки лишены способности активно мигрировать в периферические ткани и кожу [3]. В отличие от них Т-хелперы памяти с маркером CD45RO после генерирования во вторичных лимфоидных органах из наивных CD45RA-лимфоцитов способны активно мигрировать в кожу больных ГМ, где, возможно, и проявляют эффекторные свойства [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в понимании иммунных механизмов развития ГМ в целом, до сих пор противоречивы данные о возможном участии $CD4^+$-лимфоцитов с фенотипом CD45RO и CD45RA в стадийности кожного процесса при ГМ.

Клетки с фенотипом CD45RO способны демонстрировать тканеспецифический тропизм (homing) по отношению к конкретным органам и тканям организма. Миграция в кожу CD45RO Т-лимфоцитов у больных с различными кожными заболеваниями зависит от взаимодействия их кожного лимфоцитарного антигена (CLA) с эндотелиальным Е-селектином (ELAM-1), который экспрессируется эндотелиальными клетками сосудистой сети кожи [7]. Однако до сих пор нет данных о возможном участии $CD45RO^+$ и CLA^+-лимфоцитов хелперной субпопуляции периферической крови в механизмах развития ГМ.

В нашей работе показано, что у больных ГМ IA и IIB стадий на фоне терапии с использованием проспидиума хлорида значительно снижалась концентрация субпопуляции $CD4^+$ Т-лимфоцитов хелперов. При этом наблюдается наиболее выраженное снижение количества $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$-наивных Т-хелперов и $CD45^+CD4^+CD45RA$-$CD45RO^+$ Т-клеток памяти.

В отличии от больных ГМ IIB стадии, у больных на стадии IA после терапии наблюдалось достоверное снижение количества $CD45^+CD4^+HLA^-DR^+$-активированных Т-хелперов. Однако при этой стадии заболевания ГМ видимой мишенью терапии оказались также практически все клетки В-клеточной популяции. У больных ГМ IIB стадии отмечалось достоверное снижение уровней популяций $CD45^+CD19^+CD5^+CD27^+$ В-клеток памяти и $CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$-естественных киллерных клеток.

Изменения клеточного состава основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови сопровождались достоверным улучшением клинической картины заболевания ГМ IA стадии. Эффект от терапии с использованием проспидия хлорида при ГМ IIB стадии был менее выраженным и наблюдался недолго.

Выводы

При проточной цитофлуорометрии в крови больных грибовидным микозом IA и IIB стадий после терапии с применением проспидия хлорида выявлено достоверное снижение количества $CD45^+CD5^+CD19^-$ и $CD45^+CD3^+$-лимфоцитов, при более выраженном уменьшении уровня $CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$ Т-лимфоцитов хелперов у больных на IA стадии.

При детальном изучении динамики изменения количественного состава хелперной субпопуляции в процессе терапии с применением проспидия хлорида обнаружено снижение уровней $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$ наивных Т-хелперов и $CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Т-клеток памяти у всех больных. При этом наиболее выраженное снижение количества $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$ наивных Т-хелперов и $CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Т-клеток памяти наблюдалось у больных грибовидным микозом IA стадии.

У больных грибовидным микозом IIB стадии, в отличие от больных на стадии IA, наблюдалось достоверное снижение уровней популяций $CD45^+CD19^+CD5^+CD27^+$ В-клеток памяти и $CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$-естественных киллерных клеток.

Список литературы

1. Asadullah K., Friedrich M., Docke W.D. et al. Enhanced expression of T-cell activation and natural killer cell antigens indicates systemic anti-tumor response in early primary cutaneous T-cell lymphoma // J. Invest. Dermatol. — 1997. — Vol. 108. — P. 743—747.
2. Bouaziz J.D., Ortonne N., Giustiniani J. et al. Circulating lymphocytes are potential cytotoxic effectors against autologous malignant cells in sezary syndrome patients // J. Invest. Dermatol. — 2005. — Vol. 125. — P. 1273—1278.
3. Clark R.A., Shackelton J.B., Watanabe R. et al. High scatter T cells: a reliable biomarker for malignant T cells in cutaneous T-cell lymphoma // Blood. — 2011. — Vol. 117. — P. 1966—1976.
4. Hwang S.T., Janik J.E., Jaffe E.S., Wilson W.H. Mycosis fungoides and Sezary syndrome // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 945—957.
5. Kim E.J., Hess S., Richardson S.K. et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma // J. Clin. Invest. —2005. — Vol. 115. — P. 798—812.
6. Vermeer M.H., van D.R., Dukers D. et al. CD8+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins, Fas ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behaviour // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 4322—4329.
7. Wong H.K., Wilson A.J., Gibson H.M. et al. Increased expression of CTLA-4 in malignant T cells from patients with mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma // J. Invest. Dermatol. — 2006. — Vol. 126. — P. 212—219.
8. Workman C.J., Szymczak-Workman A.L., Collison L.W. et al. The development and function of regulatory T cells // Cell Mol. Life Sci. — 2009. — Vol. 66. — P. 2603—2622.
9. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6. — P. 295—307.

Л.М. Хамаде

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Динаміка співвідношень клітин імунної системи периферичної крові хворих на грибоподібний мікоз під час комбінованої терапії

Мета роботи — визначення динаміки змін показників основних імунофенотипів клітин периферичної крові хворих на грибоподібний мікоз на різних стадіях розвитку захворювання під час хіміотерапії.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 12 хворих на грибоподібний мікоз (ГМ), які проходили лікування в клініці кафедри дерматології та венерології НМУ імені О.О. Богомольця. Діагноз і стадії захворювання підтверджували на підставі клінічних симптомів і аналізу периферичної крові. Клінічна інформація отримана в ході аналізу історій хвороби пацієнтів. Лікували хворих препаратами на основі проспідію хлориду (хлоксіперазину) в вигляді ліофілізованого порошку для ін'єкцій (в 1 ампулі — 100 мг) і 30 % мазевої форми. Проточну цитометрію проводили на зразках крові, відібраних у 12 пацієнтів у віці від 65 до 85 років з ГМ з 2013 по 2017 г. У 6 хворих був ГМ IA стадії і у 6 — IIB. Аналіз крові проводили двічі — до і після хіміотерапії проспідію хлоридом. Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення SigmaSat версії 1.0 (Jandel Corporation, San Rafael, CA). Пропорції порівнювали із застосуванням U-критерію Манна—Уїтні та коефіцієнта кореляції Спірмена. Для всіх статистичних тестів статистична значимість підтверджувалася при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. У крові хворих на ГМ IA і IIB стадій за допомогою методу проточної цитофлуорометрії після терапії із застосуванням проспідію хлориду виявлено достовірне зниження кількості $CD45^+CD5^+CD19^-$ і $CD45^+CD3^+$-лімфоцитів при більш вираженому зниженні кількості $CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$ Т-лімфоцитів хелперів у групі хворих на стадії IA.

Висновки. Вивчення динаміки зміни кількісного складу хелперної субпопуляції в процесі терапії із застосуванням препарату проспідію хлориду свідчило про зниження $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$-наївних Т-хелперів і $CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Т-клітин пам'яті у всіх групах хворих. При цьому найбільш виражене зниження рівня $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$-наївних Т-хелперів і $CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Т-клітин пам'яті спостерігалося у хворих на ГМ на стадії IA. У хворих на ГМ на стадії IIB, на відміну від хворих на стадії IA, спостерігалося достовірне зниження популяцій рівнів $CD45^+C19^+CD5^+CD27^+$ В-клітин пам'яті і $CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$-природних кілерних клітин.

Ключові слова: грибоподібний мікоз, комбінована терапія, зміна показників імунофенотипів клітин периферичної крові.

L.M. Hamadeh

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Dynamics of ratios of peripheral blood cells of the immune system in patients with mycosis fungoides during combined therapy

Objective —to determine the dynamics of changes in the indices of the main immunophenotypes of peripheral blood cells in patients with fungal mycosis at various stages of the development of the disease during chemotherapy.

Materials and methods. Under our supervision, there were 12 patients with mycosis fungoides (MF) who underwent treatment at the clinic of the Department of Dermatology and Venereology of O.O. Bogomolets National Medical University. The diagnosis and stages of the disease were confirmed on the basis of clinical symptoms and peripheral blood analysis. Clinical information was obtained during the analysis of patients' medical records. Patients were treated by preparations based on prospidium chloride (chloroxiperazine) in the form of powder for injection (100 mg in 1 ampoule) and 30% ointment. Flow cytometry was performed on blood samples taken from 12 patients with MF aged 65 to 85 years in the period from 2013 to 2017. 6 patients had stage IA of MF and 6 – stage IIB. The blood test was performed 2 times before and after chemotherapy for prospidium chloride. Statistical analysis was performed using version 1.0 of SigmaSat software (Jandel Corporation, San Rafael, CA). The proportions were compared with the use of MannWhitney U test and the Spearman correlation coefficient. For all statistical tests, statistical significance was confirmed at p less than 0.05.

Results and discussion. In the blood of patients with MF of IA and IB stages, a significant decrease in the number of $CD45^+CD5^+CD19^-$ and $CD45^+CD3^+$ lymphocytes was detected with flow cytometry after treatment with prospidium chloride. A more pronounced decrease in the amount of $CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$ T-lymphocytes of helpers was revealed in the group of patients at stage IA.

Conclusions. The study of the dynamics of changes in the quantitative composition of the helper subpopulation during therapy with the use of the prospidium chloride preparation indicated a decrease in $CD45^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$ naive Thelpers and $CD45^+CD4^+$ $CD45RA^-CD45RO^+$ T-cells of memory in all groups of patients. The most pronounced decrease in $CD45^+CD4^+$ $CD45RA^+CD45RO^-$ naive Thelpers and $CD45^+CD4^+CD45RA^-CD45RO^+$ Tcells of memory was observed in patients with MF at stage IA. In patients with MF at stage IIB, in contrast to patients at stage IA, there was a significant decrease in populations of $CD45^+C19^+CD5^+CD27^+$ Bmemory cells and $CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$ natural killer cells.

Key words: mycosis fungoides, combined therapy, changes in immunophenotypes of peripheral blood cells.

Дані про автора:

Хамаде Луай Мустафа, аспірант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13. E-mail: dvk2@ukr.net

УДК 616.5+616.15-073.178-07-085-09 ISSN 1727-5741

О.В. Синяченко[1], В.Я. Микукстс[1], М.В. Ермолаева[1], Е.Д. Егудина[2]
[1] Донецкий национальный медицинский университет, Лиман
[2] ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Реологические свойства сыворотки крови при лимитированной и диффузной формах системной склеродермии

Цель работы — оценить изменения сывороточного звена реологических свойств крови (РСК) при клинико-морфологических вариантах течения лимитированной и диффузной форм системной склеродермии (ССД).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 63 больных ССД в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем 42 года), среди которых было 11 % мужчин и 89 % женщин. В 43 % случаев наблюдалась лимитированная форма заболевания, в 57 % — диффузная. Продолжительность заболевания составила 11 лет. I степень активности патологического процесса установлена у 41 % больных, II — у 38 %, III — у 21 %, антитопоизомеразные-1 антитела обнаружены в сыворотке крови в 78 % наблюдений, антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте — в 64 %, к кардиолипину — в 18 %. РСК оценивали по методу межфазной тензиореометрии с определением поверхностных параметров. В качестве контроля показатели исследованы у 52 практически здоровых людей и 42 больных с ограниченной склеродермией. У 37 больных выполнена микроинцизионная биопсия кожи.

Результаты и обсуждение. ССД сопровождается нарушениями РСК, которые проявляются повышением модуля вязкоэластичности у 8 % больных и поверхностного натяжения у 66 % на фоне уменьшения уровня поверхностной упругости у 37 %. Причем последние два параметра межфазной тензиометрии отличаются не только от аналогичных у здоровых людей, а и у больных ограниченной склеродермией. При этом изменения вязкоэластичных свойств крови превалируют при диффузной форме заболевания по сравнению с лимитированной, когда наблюдаются дисперсионно-корреляционные связи РСК с тяжестью поражения кожи и экстрадермальными проявлениями ССД (патологией сердца, легких, почек), а эластичные и релаксационные характеристики сыворотки имеют прогностическую значимость соответственно в случаях лимитированной и диффузной форм болезни.

Выводы. Системная склеродермия протекает с нарушениями сывороточного звена реологических свойств крови, которые в большей степени свойственны диффузной форме заболевания и тесно взаимосвязаны с тяжестью поражения кожи и внутренних органов, показатели которых можно использовать для улучшения оценки тяжести и прогнозирования течения отдельных признаков заболевания.

Ключевые слова

Склеродермия системная, течение, кровь, сыворотка, реология.

Системная склеродермия (ССД) или системный склероз (склеродерма) — заболевание соединительной ткани, характеризующееся распространенной васкулопатией макро- и микроциркуляторного русла с прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, наличием циркулирующих антител к различным аутоантигенам [1, 3, 5]. За счет сосудистых расстройств существенно ухудшается качество жизни больных [7], прогрессирует течение ССД, повышаются уровни инвалидизации и смертности [6, 11].

ССД сопровождается выраженными нарушениями реологических свойств крови (РСК) [4], показатели которых используют в качестве контроля за эффективностью вазодилататоров [8]. В контексте сывороточного звена РСК ее модуль вязкоэластичности (VE) определяется изменениями поверхностного натяжения (ST) [12]. Нарушения реологических характеристик сыворотки крови при ССД тесно связаны с эндотелиальной дисфункцией сосудов [2], что проявляется повышением параметров эндотелинемии, сывороточных факторов роста и моноцитарного хемоаттрактантового белка 1 [10]. Нарушения функции эндотелия при ССД в первую очередь определяют микроциркуляторные расстройства [9]. Изменения РСК при разных формам ССД не установлены, не известна связь с

физико-химическим реологическим состоянием сыворотки морфологических признаков сосудистых повреждений кожи и экстракардиальных проявлений заболевания.

Цель работы — оценка изменений сывороточного звена реологических свойств крови при клинико-морфологических вариантах течения лимитированной и диффузной форм системной склеродермии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 63 больные ССД в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем (41,7 ± ± 1,51) года). Мужчин было 11,1 %, женщин — 88,9 %. В 27 (42,9 %) случаях наблюдалась лимитированная форма ССД, в 36 (57,2 %) — диффузная. Продолжительность заболевания составила (11,0 ± 0,88) года. I степень активности патологического процесса установлена у 41,3 % больных, II — у 38,1 %, III — у 20,6 %, причем у пациентов с диффузной формой ССД она была достоверно выше. Антитопоизомеразные-1 антитела (aScl70) обнаружены в сыворотке крови 77,8 % пациентов, антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (aDNA) — у 63,5 %, к кардиолипину (aCL) — у 17,5 %. Синдром Рейно установлен в 92,1 % случаев, поражение суставов — в 85,7 %, сердца — в 82,5 %, кожи — в 76,2 %, легких — в 63,5 %, пищевода — в 61,9 %, скелетных мышц — в 39,7 %, периферической нервной системы — в 38,1 %, почек — в 34,9 %, печени — в 30,2 %, центральной нервной системы — в 28,6 %. Индекс тяжести течения ССД (WDI) составил (205 ± 0,187) о. е., а индекс прогрессирования заболевани (PDI) — (0,57 ± ± 0,043) о. е. WDI оценивали по формуле:

$$WDI = (\Sigma S : n) \cdot A,$$

где ΣS — сумма баллов всех клинических признаков ССД, n — количество признаков, A — степень активности заболевания. PDI высчитывали по формуле:

$$PDI = (\Sigma S : n) : \ln T,$$

где ln — десятичный логарифм, T — длительность заболевания (годы).

Иммуноблотовым методом определяли уровни aScl70, aDNA и aCL (Euroline-Euroimmun, Германия). РСК оценивали методом межфазной тензиореометрии с определением поверхностных параметров вязкости (SV), упругости (SE), модуля вязкоэластичности (VE), натяжения (ST) и релаксации (SR) сыворотки крови, использовав компьютерный тензиометр PAT2-Sinterface (Германия). В качестве контроля аналогичные показатели исследованы у 52 практически здоровых людей (18 мужчин и 34 женщины) в возрасте 17—65 лет. Кроме того, еще одну контрольную группу составили 42 больных с ограниченной склеродермией (ОСД), среди которых было 10 мужчин и 32 женщины в возрасте от 17 до 60 лет.

У 37 больных (32 женщины и 5 мужчин) в возрасте от 15 до 67 лет (в среднем (42,8 ± 2,03) года) выполнена микроинцизионная биопсия кожи. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для изучения кожных сосудов гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а степень поражения отдельных васкулярных структур оценивали в баллах (от 0 до 3), подсчитывая интегральный средний показатель повреждений (СПП) по формуле:

$$СПП = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d),$$

где a, b, c — количество больных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, а d — количество лиц без данного признака.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена путем компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла, критерии дисперсии Брауна—Форсайта и Уилкоксона—Рао (WR), различий Стьюдента и Макнемара—Фишера (χ^2), а также достоверности статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

У больных ССД показатели SV сыворотки крови составили (15,8 ± 0,23) мН/м, SE — (38,2 ± ± 1,42) мН/м, VE — (25,9 ± 0,57) мН/м, ST — (47,1 ± 0,71) мН/м, SR — (113,0 ± 3,17) с. По сравнению с контрольной группой установлено достоверное повышение на 10 % параметра ST и на 9 % — VE при уменьшении значений SE на 11 %, что (< M ± SD > здоровых) соответственно обнаружено в 65,8; 7,9 и 27,0 % случаев.

В сравнении со здоровыми людьми (таблица) при ОСД констатировано лишь достоверное снижение показателя статического (равновесного) ST (отражает накопление в крови сурфактанов — поверхностно-активных белковых и липидных веществ), тогда как при лимитированной и диффузной формах ССД зарегистрировано повышение этого параметра межфазной тензиореометрии (возможно, за счет повышения концентраций небелковых азотистых продуктов и неорганических веществ) на фоне угнетения упругих свойств крови. При этом последние два физико-химических параметра РСК при ССД

Таблица. **Показатели РСК у здоровых людей, больных ОСД, лимитированной и диффузной формами ССД (M ± m)**

Показатель	Здоровые (n = 52)	Больные ОСД (n = 42)	Лимитированная форма ССД (n = 27)	Диффузная форма ССД (n = 36)
SV, мН/м	15,5 ± 0,24	15,9 ± 0,30	15,7 ± 0,38	15,9 ± 0,23
SE, мН/м	42,8 ± 0,69	43,7 ± 1,30	37,4 ± 2,20*#	38,8 ± 1,87 *#
VE, мН/м	23,7 ± 1,05	24,6 ± 1,43	24,8 ± 1,02	26,8 ± 0,60 *
ST, мН/м	42,7 ± 0,28	41,6 ± 0,32*	47,0 ± 0,77*#	47,2 ± 1,33 *#
SR, с	114,0 ± 3,21	118,1 ± 4,34	111,3 ± 3,03	114,2 ± 5,09

Примечание. *Различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны ($p < 0,05$); #различия между аналогичными показателями у больных ОСД и ССД статистически достоверны ($p < 0,05$).

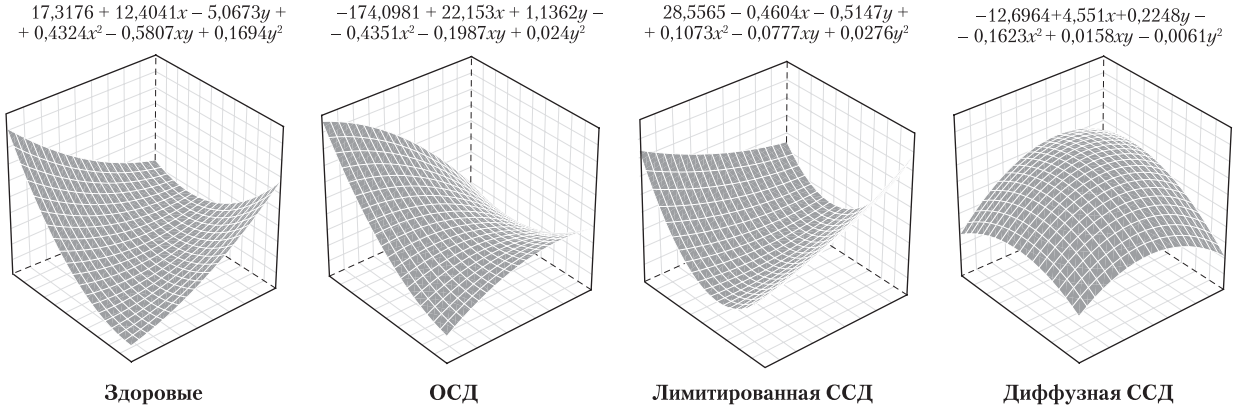


Рис. 1. **Различия интегральных трехмерных гистограмм вязкоэластичных свойств крови (SV + SE + VE) у здоровых людей, больных ОСД и ССД**

отличались не только от контрольных показателей, а и больных ОСД. Причем сказанное касалось как лимитированной, так и диффузной форм заболевания. Кроме того, только в случаях диффузной ССД наблюдалось повышение VE. Непараметрический анализ Макнемара—Фишера выявил при разных вариантах течения ССД статистические отличия вязкоэластических и релаксационных свойств крови. На рис. 1 представлены отличия интегральных трехмерных гистограмм вязкоэластичных характеристик (SV + SE + VE) у здоровых, больных ОСД, лимитированной и диффузной формами ССД.

По результатам многофакторного анализа Уилкоксона—Рао, форма ССД не влияет на интегральное состояние РСК. Нет различий СПП сосудов кожи при лимитированной и диффузной формах ССД, который соответственно составляет (5,9 ± 1,06) и (6,9 ± 0,83) о.е. На интегральные морфологические признаки поражения сосудов кожи влияют длительность заболевания, показатели aScl70 и aCL. Как свидетельствует однофакторный анализ Брауна—Форсайта, продолжительность болезни влияет на степень утолщения стенок сосудов, нейтрофильной периваскулярной инфильтрации, пролиферации интимы и появление экстравазации эритроцитов, значения aScl70 — на уровни лимфогистиоцитарной инфильтрации и фибриноидного набухания сосудистой стенки, параметр aCL — на пролиферацию эндотелия, лимфогистиоцитарную периваскулярную инфильтрацию, степень фибриноидного некроза и тромбозирования сосудов, aDNA — на характер мукоидного набухания.

При диффузной форме ССД на 25 % чаще наблюдалось мукоидное набухание стенок сосудов, в 2,2 раза — фибриноидное и в 2,7 раза — периваскулярное наличие фибробластов, что продемонстрировал сравнительный анализ Макнемара—Фишера (рис. 2). Анализ Уилкоксона—Рао показал влияние на интегральные параметры РСК пролиферации сосудистой интимы и лимфогистиоцитарной инфильтрации стенки сосудов, а параметрический корреляционный анализ Пирсона (рис. 3) — при лимитированной форме ССД прямую связь с СПП сосудов кожи и обратное соотношение с SR. Дисперсионный анализ позволил установить у больных с лимитирован-

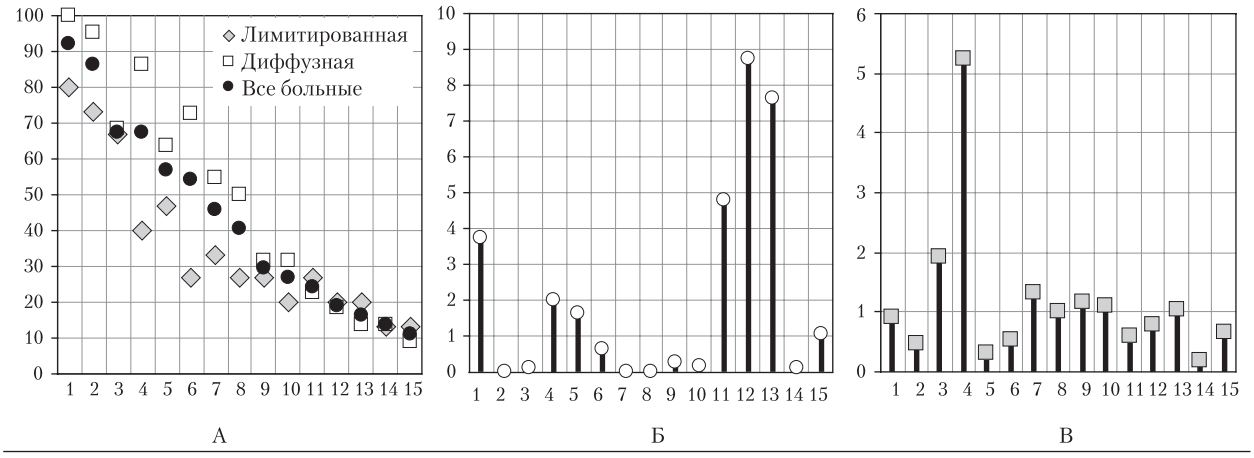


Рис. 2. **Сравнительный анализ Макнемара—Фишера интегральных морфологических признаков поражения сосудов кожи: А — частота отдельных морфологических признаков поражения кожи у больных лимитированной и диффузной ССД (%); Б — отличия лимитированной и диффузной форм ССД по частоте признаков поражения кожи (χ^2); В — степень дисперсионного влияния формы ССД на интегральные признаки РСК (WR)**

Примечание. 1 — мукоидное набухание сосудов; 2 — утолщение стенок сосудов; 3 — пролиферация эндотелия сосудов; 4 — фибриноидное набухание сосудов; 5 — внутрисосудистая агрегация эритроцитов и тромбоцитов; 6 — периваскулярное скопление фибробластов; 7 — лимфогистиоцитарная периваскулярная инфильтрация; 8 — лимфогистиоцитарная инфильтрация стенки сосудов; 9 — фибриноидный некроз сосудов; 10 — нейтрофильная инфильтрация сосудов; 11 — пролиферация сосудистой интимы; 12 — нейтрофильная периваскулярная инфильтрация; 13 — гигантоклеточная инфильтрация сосудов; 14 — эозинофильная инфильтрация сосудов, 15 — экстравазация эритроцитов.

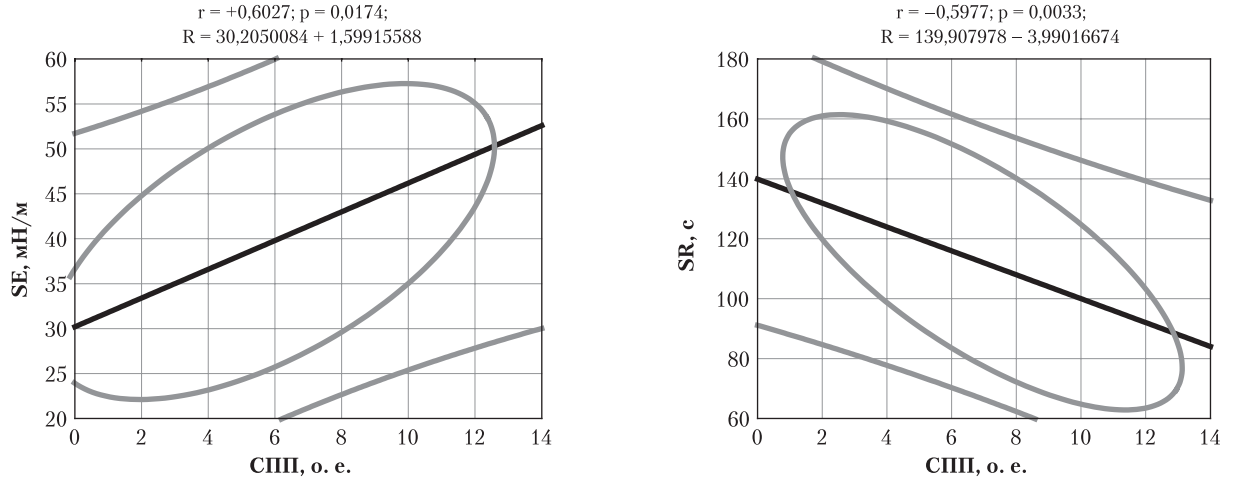


Рис. 3. **Параметрический корреляционный анализ Пирсона связи с СПП сосудов кожи и обратное соотношение с SR: А — прямые корреляционно-регрессионные связи между показателем СПП сосудов кожи и параметром SE сыворотки крови у больных с лимитированной формой ССД; Б — обратные корреляционно-регрессионные связи между показателем СПП сосудов кожи и параметром SR сыворотки крови у больных с диффузной формой ССД**

ной формой ССД влияние SE и ST на тяжесть кожного синдрома, а в случаях диффузной ССД такая зависимость касалась СПП от SV и SR.

На тяжесть клинико-морфологических проявлений кожного синдрома у больных ССД оказывают достоверное влияние релаксационные свойства крови, а с показателем ее упругости (эластичности) существует прямая корреляционная связь Кембалла. По результатам статистической обработки данных исследования сделано заключение: при лимитированной форме ССД SE < 30 мН/м, а при диффузной SR > 140 с (соответственно < M – SD и > M + SD значений соответствующих групп) являются прогнозпозитивными в отношении тяжести морфологических изменений кожи.

Были отобраны те морфологические признаки поражения кожи и экстрадермальные проявления ССД, которые одновременно ассоциировались с параметрами РСК по данным дисперсионного анализа Брауна—Форсайта и корреляционного Кендалла. Независимо от формы ССД установлены дисперсионно-корреляционные связи гигантоклеточной инфильтрации сосудов с вязкоэластичными свойствами крови. Кроме того, в случаях лимитированной ССД с VE прямо ассоциируется лимфогистиоцитарная периваскулярная инфильтрация, а при диффузной — степень пролиферации интимы. У больных с первым вариантом течения заболевания уровень ST определяет появление периваскулярной нейтрофильной инфильтрации со скоплением фибробластов и развитием фибриноидного некроза сосудистой стенки, а при втором — лимфогистиоцитарной периваскулярной инфильтрации.

Если у пациентов, страдающих лимитированной формой заболевания, развитие склеродермической кардиомиопатии тесно связано с вязкоэластичными свойствами крови, то при диффузной форме параметры SV определяют возникновение пневмопатии (интерстициальный пневмофиброз, легочная гипертензия), а уровень ST — хронической нефропатии. Подчеркнем, что по данным анализа Брауна—Форсайта в наблюдениях лимитированной формы патология легких зависит от ST, тогда как изменения со стороны сердца при диффузной ССД — от SE. Если у больных с первым вариантом течения болезни нарушения возбудимости миокарда связаны с VE, а изменения электрической проводимости сердца с ST, то при втором релаксационные свойства крови влияют на уровень давления в легочной артерии и формирование диастолической дисфункции левого желудочка.

Как свидетельствуют результаты параметрического анализа Пирсона, у больных с лимитированной формой ССД темпы прогрессирования заболевания прямо коррелируют с параметром SV, а тяжесть течения болезни обратно соотносится с SE, тогда как WDI при диффузной форме — с ST.

Выводы

1. Системная склеродермия сопровождается нарушениями реологических свойств крови, которые проявляются повышением VE у 8 % больных и ST у 66 % на фоне уменьшения уровня SE у 37 %. Причем параметры поверхностной упругости и межфазной активности отличаются не только от аналогичных у здоровых людей, а и у больных ограниченной склеродермией.

2. Изменения VE превалируют при диффузной форме заболевания по сравнению с лимитированной.

3. У больных с лимитированной и диффузной формами системной склеродермии прослеживаются различные дисперсионно-корреляционные связи реологических свойств крови с тяжестью поражения кожи и экстрадермальными проявлениями системной склеродермии (патологией сердца, легких, почек).

4. Эластичные и релаксационные характеристики крови обладают прогностической значимостью соответственно в случаях лимитированной и диффузной форм болезни.

Перспективы дальнейших исследований. Представленные в работе сведения диктуют необходимость в дальнейшем изучении РСК в дебюте ССД для улучшения оценки тяжести и прогнозирования течения не только кожных, а и экстрадермальных признаков заболевания, что, возможно, повысит качество контроля за эффективностью лечебных мероприятий и позволит разработать новые подходы к патогенетической терапии.

Список литературы

1. Bei Y., Hua-Huy T., Nicco C. et al. Rho-kinase activation promotes lung fibrosis in an animal model of systemic sclerosis // Exp. Lung Res.— 2016.— Vol. 42 (1).— P. 44—55. doi: 10.3109/01902148.2016.1141263.
2. Dooley A., Gao B., Bradley N. et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine // Rheumatology.— 2006.— Vol. 45 (6).— P. 676—684.
3. Gumuchian S.T., Peláez S., Delisle V.C. et al. Exploring sources of emotional distress among people living with scleroderma: A focus group study // PLoS One.— 2016.— Vol. 11 (3).— P. 0152419. doi: 10.1371/journal.pone.0152419.
4. Harris E.S., Meiselman H.J., Moriarty P.M., Weiss J. Successful long-term (22 Year) treatment of limited scleroderma using therapeutic plasma exchange: Is blood rheology the key? // Clin. Hemorheol. Microcirc.— 2016.— Vol. 23 (6).— P. 172—176.
5. Jiang M., Yu Y., Luo J. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells expressing thioredoxin 1 attenuate bleomycin-induced skin fibrosis and oxidative stress in scleroderma // J. Invest. Dermatol.— 2017.— Vol. 26 (1).— P. 172—178. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.011.
6. Morita Y., Muro Y., Sugiura K. Results of the health assessment questionnaire for Japanese patients with systemic sclerosis — measuring functional impairment in systemic sclerosis versus other connective tissue diseases // Clin. Exp. Rheumatol.— 2017.— Vol. 25 (3).— P. 367—372.
7. Morrisroe K., Huq M., Stevens W. et al. Determinants of unemployment amongst Australian systemic sclerosis patients: results from a multicentre cohort study // Clin. Exp. Rheumatol.— 2016.— Vol. 100 (5).— P. 79—84.
8. Ruaro B., Smith V., Sulli A. et al. Methods for the mor-

phological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis // Korean J. Intern. Med.— 2015.— Vol. 30 (1).— P. 1—5. doi: 10.3904/kjim.2015.30.1.1.
9. Silva I.F., Teixeira A., Oliveira J. et al. Endothelial dysfunction, microvascular damage and ischemic peripheral vasculopathy in systemic sclerosis // Clin. Hemorheol. Microcirc.— 2017.— Vol. 27(1).— P. 215—220. doi: 10.3233/CH-150044.
10. Soldano S., Paolino S., Pizzorni C. et al. Dual endothelin receptor antagonists contrast the effects induced by endothelin-1 on cultured human microvascular endothelial cells // Clin. Exp. Rheumatol.— 2017.— 27 (12).— P. 162—167.
11. Thombs B.D., Kwakkenbos L., Riehm K.E. et al. Comparison of self-efficacy for managing chronic disease between patients with systemic sclerosis and other chronic conditions: a systematic review // Rheumatol. Int.— 2017.— Vol. 37 (2).— P. 281—292. doi: 10.1007/s00296—016—3602—4.
12. Zaitsev S. Dynamic surface tension measurements as general approach to the analysis of animal blood plasma and serum // Adv. Colloid. Interface Sci.— 2016.— Vol. 235 (9).— P. 201—213. doi: 10.1016/j.cis.2016.06.007.

О.В. Синяченко[1], В.Я. Мікукстс[1], М.В. Єрмолаєва[1], Є.Д. Єгудіна[2]

[1]*Донецький національний медичний університет, Лиман*
[2]*ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро*

Реологічні властивості сироватки крові при лімітованій та дифузній формах системної склеродермії

Мета роботи — оцінити зміни сироваткової ланки реологічних властивостей крові (РВК) при клініко-морфологічних варіантах перебігу лімітованої й дифузної форм системної склеродермії (ССД).

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 63 хворих на ССД віком від 16 до 67 років (у середньому 42 роки), серед яких було 11 % чоловіків і 89 % жінок. У 43 % з них була лімітована форма захворювання, у 57 % — дифузна. Тривалість захворювання становила 11 років. І ступінь активності патологічного процесу встановлено у 41 % хворих, ІІ — у 38 %, ІІІ — у 21 %, антитопоізомеразні-1 антитіла виявлено в сироватці крові 78 % пацієнтів, антитіла до нативної дезоксирибонуклеїнової кислоти — у 64 %, до кардіоліпіну — у 18 %. РВК оцінювали за методом міжфазної тензиореометрії з визначенням поверхневих параметрів. Для контролю показники досліджено у 52 практично здорових людей і 42 хворих з обмеженою склеродермією. У 37 хворих виконано мікроінцизійну біопсію шкіри.

Результати та обговорення. ССД супроводжується порушеннями РВК, які виявляються підвищенням модуля в'язкоеластичності у 8 % хворих і поверхневого натягу у 66 % на тлі зменшення рівня поверхневої пружності у 37 %. Причому останніх два параметри міжфазної тензиометрії відрізняються не лише від аналогічних у здорових людей, а й у хворих на обмежену склеродермію. При цьому зміни в'язкоеластичних властивостей крові переважають у разі дифузної форми захворювання порівняно з лімітованою, коли спостерігаються дисперсійно-кореляційні зв'язки РВК з тяжкістю ураження шкіри та екстрадермальних виявів ССД (патологією серця, легень, нирок), а еластичні й релаксаційні характеристики сироватки мають прогностичну значущість відповідно у разі лімітованої і дифузної форм хвороби.

Висновки. Системна склеродермія перебігає з порушеннями сироваткової ланки реологічних властивостей крові, які більшою мірою притаманні дифузній формі захворювання і тісно взаємопов'язані з тяжкістю ураження шкіри та внутрішніх органів, показники яких можна використовувати для поліпшення оцінки тяжкості й прогнозування перебігу окремих ознак хвороби.

Ключові слова: склеродермія системна, перебіг, кров, сироватка, реологія.

O.V. Syniachenko[1], V.Ya. Mikuksts[1], M.V. Yermolaeva[1], Ye.D. Iegudina[2]

[1] *Donetsk National Medical University, Lyman*
[2] *SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro*

Rheological properties of blood serum at limited and diffuse forms of systemic sclerosis

Objective — to evaluate changes in serum level of rheological properties of blood (RPB) in clinico-morphological variants of limited and diffuse forms of systemic sclerosis (SS).

Materials and methods. The study included 63 patients with SS aged from 16 to 67 years (mean 42 years), among them 11 % men and 89 % women. 43 % of patients had a limited form of the disease, 57 % — a diffuse form. The duration of the disease was 11 years. The I level of activity of the pathological process was registered at 41 % of patients, II — at 38 %, III — at 21 %, antitopoisomerase 1 antibodies were detected in serum at 78 % of cases, antibodies to native deoxyribonucleic acid — at 64 %, to cardiolipin — at 18 %. RPB was assessed by interfacial tensiometry with the determination of surface parameters. For control the parameters were studied in 52 healthy people and 42 patients with limited scleroderma. Skin microincisional biopsy was performed in 37 patients.

Results and discussion. SS is accompanied by violations of RPB, which are manifested by increased viscoelasticity module parameters in 8 % of patients and the surface tension in – in 66 % against the background of reducing surface elasticity level in 37 %. The last two parameters of interfacial tensiometry differ not only from those in healthy people, but also in

patients with limited scleroderma. Changes in the viscoelastic properties of blood are more prevalent in diffuse form of the disease than in the limited form when there is dispersive correlation between RPB and the severity of skin lesions and extradermal manifestations of SS (heart, lung, kidney disease). The elastic and relaxation serum characteristics have predictive value in case of limited and diffuse forms of the disease.

Conclusions. SS occurs with disorders of serum level of RPB which are more characteristic to the diffuse form of the disease and are closely related to the severity of skin and internal organs lesions, the indicators of which can be used to improve the assessment of the clinical course severity and prognosis of the individual signs of the disease.

Key words: systemic scleroderma, clinical course, blood, serum, rheology.

Дані про авторів:

Синяченко Олег Володимирович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету, чл.-кор. НАМН України, з. д. н. т. України
84404, Донецька обл., м. Лиман, вул. Привокзальна, 27
E-mail: synyachenko@ukr.net
Мікукстс Вікторія Янісівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету
Єрмолаєва Майя В'ячеславівна, д. мед. н., проф. кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету
Егудіна Єлизавета Давидівна, к. мед. н., доц. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Дніпропетровської медичної академії

УДК 616.53-002.25-02:575.24/.25:575.191]-036.17-092-085-035 ISSN 1727-5741

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

Алгоритм лікування акне з урахуванням патогенетичних складових

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок між різновидами генних поліморфізмів та реакцією на патогенетичне лікування.

Метеріали та методи. Результати дослідження основані на даних молекулярно-генетичного дослідження та лікування 78 хворих на акне середньотяжкого та тяжкого ступенів. Хворих поділено на дві групи залежно від призначеної терапії. Кожну групу також поділено на дві підгрупи залежно від тяжкості захворювання.

Результати та обговорення. У хворих на акне, які отримували системну терапію нікотинаміду рибозидом, спостерігалися значно вищі наслідки лікування порівняно із пацієнтами, котрі отримували лише місцеве лікування. Вищий ефект від лікування нікотинаміду рибозидом спостерігався у пацієнтів з мутаціями в одному або кількох досліджуваних генах.

Висновки. Прийом нікотинаміду рибозиду пацієнтами з генними мутаціями позитивно впливав на перебіг захворювання.

Ключові слова

Акне, нікотинаміду рибозид, TLR4, IL-1β, IL-8.

Акне посідає 8-ме місце серед усіх хвороб у світі. Про актуальність його вивчення як важливої проблеми дерматології свідчить те, що в 2013 р. зареєстровано 660 млн хворих на акне на земній кулі і це становить 9,4 % популяції. На акне хворіють 80—90 % підлітків: 95—100 % хлопців-підлітків та 83—85 % — дівчат-підлітків віком 16—17 років. У деяких хворих захворювання продовжується і після 40 років (у 1 % чоловіків та 5 % жінок) [10,14, 25, 27].

Акне за відносно незначних порушень фізичного стану суттєво погіршує емоційну та соціальну складові якості життя, особливо серед підлітків та молоді. Це нерідко стає причиною депресії, дисморфофобії, а в окремих випадках — і суїцидальних спроб. Захворювання має прогредієнтний перебіг, приблизно у половини пацієнтів формуються психоемоційні розлади переважно депресивного ряду. Це суїцидальні думки, психіатричні проблеми, ізоляція від оточення. 30—50 % підлітків відчувають психологічний дистрес, пов'язаний із акне: оцінка іміджу, утруднення спілкування, соціальна дезадаптація, руйнування надій, тривога, гнів, депресія, низька самооцінка [23]. Психосоціальні відхилення в низці випадків є наслідком персистенції захворювання протягом десятиліть у зв'язку з неадекватною противугровою терапією [18].

Вивчення патогенетичних складових акне на сьогодні обґрунтовано базується на сімейній схильності до захворювання та на ролі в цьому природженого імунітету. Нині відомі клони розпізнавання рецепторів, що опосередковано відповідають на патоген-асоційовані молекулярні примірники, які зберігаються серед мікроорганізмів. TLR людини є однією з таких родин розпізнавання рецепторів. TLR мають стосунок і до молекулярного об'єднання природженого та адаптивного імунітету. Виявлено TLR2 та TLR4 у всіх шарах епідермісу здорових осіб [20]. Різні автори вважають, що TLR відіграють важливу роль у патогенезі захворювань шкіри як інфекційної, так і неінфекційної етіології. Встановлено, що головним компонентом клітинної стінки *P. acnes* є пептидоглікан — ліганд для TLR. В експериментах *in vitro* встановлено активацію TLR2 на макрофагах шкіри, яка зумовлена *P. acnes* та супроводжувалась підвищенням синтезу IL-12 і IL-8. Виявлено позитивну кореляцію між тяжкістю клінічних виявів та кількістю макрофагів, які експресують TLR2 [17].

Проблема удосконалення терапії акне залишається актуальною, що пов'язано з високою частотою (65—85 %) захворювання підлітків та осіб молодого віку [2, 6, 12]. Запропоновано використання антиоксидантів топічного спрямування [28].

Чітко продемонстровано, що за ефективністю та тривалістю ремісії препарати, що базуються на системному ізотретиноїні, є стратегією вибору для лікування хворих як із середньотяжкими, так і конглобатними акне [21]. Різноманітність високоефективних препаратів зовнішньої та системної дії дає змогу обирати терапію індивідуально, з урахуванням клінічної форми, ступеня тяжкості перебігу захворювання, патогенезу, психосоматичного статусу пацієнта та супутньої патології [1, 3, 7, 9, 19]. В останні роки з'явилися роботи, присвячені ролі дієти в розвитку патологічного процесу у хворих на акне підлітків та дорослих осіб. Встановлено, що молочні продукти високої жирності сприяли підтримці акне [8, 26]. Були спроби використовувати для лікування акне і нетрадиційних методів, таких як акупунктура, фітотерапія, пілінг [13, 24]. Дехто з дослідників комбінує ретиноїди або антибіотики із пілінгом [5, 15]. Для лікування використовують нікотинамід з огляду на його салорегулювальну та протизапальну дію [4, 11, 16, 22].

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок між різновидами генних поліморфізмів та реакцією на патогенетичне лікування.

Матеріали та методи

На кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти обстежувались хворі на акне. Простежують взаємозв'язок між патогенетичними, зокрема генними, чинниками та вибором обґрунтованої терапії. Критерії введення в дослідження: вік понад 14 років, акне середньотяжкого та тяжкого ступенів, відсутність супутньої тяжкої патології. Критеріям введення відповідали 78 пацієнтів, середній вік яких становив (20,4 ± 5,4) року.

Ми обстежили 78 хворих на акне середньотяжкого (помірні папуло-пустульозні зміни) та тяжкого (виразні папуло-пустульозні та конглобатні зміни) ступенів. У пацієнтів із середньотяжкими формами акне були численні запальні папули, поодинокі пустули, відкриті та закриті комедони типової для акне локалізації. У хворих з тяжким перебігом акне засвідчено численні запальні папули та пустули, вузли й кісти, зокрема серед них були пацієнти із фульмінантними та конглобатними акне.

Середній вік, у якому розпочалося захворювання, становив (15 ± 3) роки. У 83 % пацієнтів захворювання розвивалося поступово, спочатку з'являлися відкриті та закриті комедони у себорейних зонах обличчя. Згодом долучилися поодинокі запальні папули та пустули, і лише через 4—5 років захворювання переходило в середньо-тяжку та тяжку форму (поширення процесу на шкіру обличчя, грудей та верхньої частини спини; численні папули та пустули, у разі тяжкого перебігу — кісти, запальні вузли та рубці в місцях висипань). Більшість пацієнтів тривалий час лікувалися самостійно без виразного ефекту, і тільки після кількох років безуспішного самолікування звернулися до дерматолога з приводу виразних виявів хвороби та ускладнення попереднього лікування. У 64 % пацієнтів була зневоднена, пересушена шкіра із лущенням та характерними для акне елементами висипання. Це значно ускладнювало підбір топічної та системної терапії. Мало того, у половини пацієнтів спостерігалася резистентність до антибіотикотерапії (як системної, так і топічної).

У 13 (17 %) пацієнтів почалося захворювання у віці (16 ± 2) роки раптово, одразу мало дуже тяжкий перебіг. Під нашим спостереженням перебували пацієнти з конглобатними акне, переважно (62 %) чоловіки. Вони вказували на агресивний початок та перебіг захворювання й резистентність до терапії. Також 2 пацієнти мали фульмінантну форму акне та тяжкі системні вияви хвороби, такі як лихоманка (до 38,6 °С), загальна слабкість, поліартралгія. Характерними виявами фульмінантних акне були: численні кістозні та вузлові елементи з нагноюванням, що утворювали зливні вогнища з некротичними ділянками. Повідомляли про акне у найближчих родичів (батько, мати, рідні брати та сестри).

Загалом у більшості пацієнтів акне середньотяжкого або тяжкого ступеня було в одного або в обох батьків у підлітковому віці.

Результати та обговорення

Усіх пацієнтів обстежено на поліморфізми деяких генів, що найбільше впливають на розвиток та тяжкість перебігу акне. Проведено молекулярно-генетичне дослідження для виявлення поліморфізмів генів TLR2 (G753A), TLR4 (C399T), IL-1β (C3953T), IL-8 (C781T). За геном TLR2 (G753A) обстежено 29 пацієнтів (16 з середньотяжким перебігом акне та 13 з тяжким). У всіх виявлено гомозиготний генотип GG, у зв'язку з чим припинено дослідження за цим геном.

Щодо гена TLR4 (C399T) виявлено два варіанти генотипів: гомозиготний CC та гетерозиготний CT. У 41 хворого з середньотяжким акне встановлено генотип CC, у жодного — CT. У 26 пацієнтів із тяжким перебігом акне засвідчено гомозиготний генотип, а у 11 — гетерозиготний. Таким чином, гетерозиготний варіант цього гена більш властивий для тяжких форм акне, оскільки у жодного хворого з середньотяжким перебігом не зауважено гетерозиготного поліморфізму згаданого гена (рис. 1).

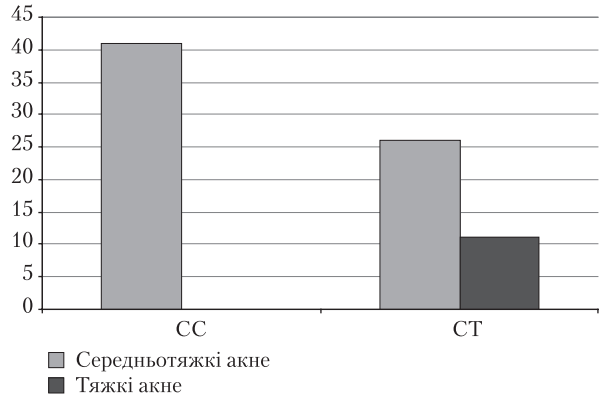


Рис. 1. **Розподіл генотипів за геном TLR4 (C399T)**

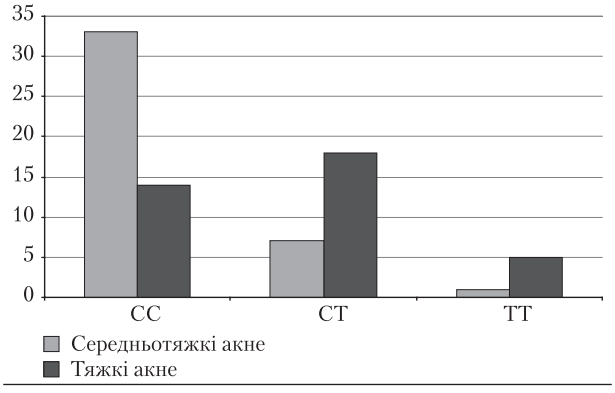


Рис. 2. **Розподіл генотипів за геном IL-1β (C3953T)**

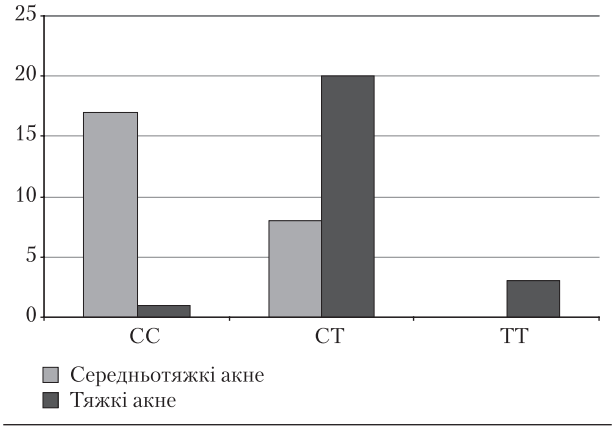


Рис. 3. **Розподіл генотипів за геном IL-8 (C781T)**

За геном IL-1β (C3953T) виявлено три варіанти генотипів: CC, CT і TT. Акнегомозиготний генотип CC мали 33 хворі з середньотяжким перебігом, гетерозиготний генотип CT — 7 та гомозиготний генотип TT — один пацієнт. У 14 хворих із тяжкою формою акнегомозиготного генотипу виявлено генотип CC, у 18 — гетерозиготний CT та у 5 — гомозиготний TT. У пацієнтів із акне середньотяжкого ступеня був переважно гомозиготний генотип, а для тяжкого акне більше властиві генотипи CT та TT (рис. 2).

Загалом за геном IL-8 (C781T) обстежено 49 хворих (25 із середньотяжким перебігом акне та 24 — з тяжким). Виявлено три варіанти генотипів CC, CT та TT. У 17 хворих із середньо-тяжким акне зауважено гомозиготний генотип CC, у 8 — CT та у жодного — TT. У одного хворого з тяжкими формами акне виявлено генотип CC, у 20 — CT та у 3 — TT. За цим геном пацієнти із середньотяжким перебігом акне мали переважно гомозиготний варіант поліморфізму CC, водночас як пацієнти із тяжким перебігом — генотипи CT та TT (лише в одного був генотип CC). Таким чином, для тяжких форм акне характерні генотипи CT та TT за поліморфізмом згаданого гена (рис. 3).

Вирішено провести порівняльну терапію. А саме: в одній групі застосувати нікотинаміду рибозид, а в другій лише топічні засоби. Для цього хворих розподілено на дві групи по 39 чоловік незалежно від результатів молекулярно-генетичного дослідження. Кожну групу додатково розподілено на дві підгрупи з урахуванням тяжкості хвороби. До першої групи увійшло 20 пацієнтів із середньотяжким перебігом акне (Ia) та 19 з тяжкою формою акне (Ib). До другої групи увійшов 21 хворий з середньотяжкою формою акне (IIa) та 18 — з тяжким перебігом дерматозу (IIb).

Хворі першої групи отримували як системну терапію нікотинаміду рибозид по 225 мг/добу за три прийоми протягом 2 міс, а також 2 міс місцеву: фіксовані комбінації (топічний ретиноїд з топічним антибіотиком) двічі на добу. Хворим другої групи призначали лише топічну терапію, як і в першій групі. Підраховано кількість елементів висипки, визначено їхній вид та локалізацію до й після лікування. Ці дані порівняли із результатами молекулярно-генетичного дослідження.

До початку лікування у хворих із середньотяжким перебігом акне (групи Ia та IIa) на кожній із уражених ділянок (обличчя, груди, спина) було по 10—15 папул, 3—4 пустули, понад 30 відкритих та закритих комедонів (табл. 1).

Після лікування (група Ia отримувала нікотинаміду рибозид та топічну терапію, група IIa — лише місцеву) проведено підрахунок елементів висипки, що залишилися. Залежно від ефективності лікування пацієнтів розподілили на три групи: «чиста шкіра» — повне очищення від висипки; «практично чиста шкіра» — поодинокі комедони, 1—4 папули, без пустул; «значне очищення шкіри» — поодинокі комедони, 5—7 папул, без пустул (табл. 2).

Таким чином, у першій групі, де приймали нікотинаміду рибозид, у значно більшої кількості хворих повністю зникли елементи висипки. До того у всіх пацієнтів з групи Ia спостерігалися мутації (генотип CT або TT) за одним або

кількома генами, і навпаки — у першій групі, де практично повністю та значно очистилася шкіра, мутації виявлено лише у 3 (50 %) хворих.

До початку лікування у пацієнтів із тяжким перебігом акне (групи Ib та IIb) було понад 20 папул на кожній з уражених ділянок (обличчя, груди, спина), понад 10 пустул, 1—5 кіст, до 10 вузлів, рубці в місцях попереднього висипання (див. табл. 1).

Після терапії (група Ib отримувала нікотинаміду рибозид та топічне лікування, група IIb — лише місцеву терапію) проведено підрахунок елементів висипки, що залишилися. Залежно від ефективності лікування всіх пацієнтів розподілено на три групи: «чиста шкіра» — наявність рубців, без папул, пустул, кіст та вузлів; «практично чиста шкіра» — 1—4 папули, 1 вузол, без пустул та кіст; «значне очищення шкіри» — 5—10 папул, 3—4 вузли, без пустул та кіст (табл. 2).

Отже, серед пацієнтів із тяжким перебігом акне з першої групи, що приймали нікотинаміду рибозид, у чотири рази більше тих, у кого повністю зникли елементи висипки, порівняно з тими, хто отримував лише топічну терапію. Окрім цього, спостерігалися мутації (генотип CT або TT) за одним або кількома генами в усіх пацієнтів групи Ib з повним та практично повним очищенням шкіри і лише у одного хворого першої групи, де зауважено значне очищення шкіри.

Таблиця 1. **Кількість елементів висипки у хворих із середньотяжким (групи Ia, IIa) та тяжким (групи IIa, IIb) акне до початку лікування**

Група	Папули	Пустули	Комедони	Кісти	Вузли
Ia (n = 20)	10—15	3—4	> 30	—	—
IIa (n = 21)					
Ib (n = 19)	> 20	> 10	—	1—5	До 10
IIb (n = 18)					

Таблиця 2. **Кількість хворих із середньотяжким (групи Ia, IIa) та тяжким (групи Ib, IIb) акне залежно від ефективності лікування**

Група	«Чиста шкіра»	«Практично чиста шкіра»	«Значне очищення шкіри»
Ia (n = 20)	14	5	1
IIa (n = 21)	7	6	8
Ib (n = 19)	12	2	5
IIb (n = 18)	3	7	8

Висновки

1. Існує залежність між варіантами генотипів поліморфізмів генів TLR2 (G753A), TLR4 (C399T), IL-1β (C3953T), IL-8 (C781T) та тяжкістю перебігу акне. Гомозиготні генотипи CC у всіх генах асоційовані із помірно-тяжким перебігом акне. Водночас гетерозиготні генотипи CT та гомозиготні TT асоційовані переважно із тяжкими формами акне.

2. У хворих, що отримували нікотинаміду рибозид як системну терапію була значно вища ефективність лікування порівняно із пацієнтами, яким призначали тільки топічну терапію.

3. У більшості пацієнтів обох підгруп, що отримували нікотинаміду рибозид та мали позитивну реакцію на лікування (повне й практично повне очищення шкіри) виявлено мутації за одним або кількома досліджуваними генами, що дає підстави припустити вплив нікотинаміду рибозиду на патогенетичні зміни, спричинені генними мутаціями.

Список літератури

1. Кутасевич Я.Ф., Бронова І.М. Сучасні аспекти лікування акне у жінок репродуктивного віку // Дерматологія та венерологія. — 2015. — № 3 (69). — С. 78—79.
2. Миронов А.Ю., Терехова Ю.Б., Юрченко А.И. Этиопатогенетические аспекты терапии угревой болезни // Дерматология. — 2008. — № 2. — С. 13—14.
3. Санакоева Э.Г., Масюкова И.В., Ильина И.В. и др. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2013. — № 6. — С. 37—42.
4. Araviiskaia E., Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2016. — N 30. — P. 926—935.
5. Baumann I.S., Oresajo C., Yatskayer M. et al. Comparison of clindamycin 1 % and benzoyl peroxide 5 % gel to a novel composition containing salicylic acid, capryloyl salicylic acid, HEPES, glycolic acid, citric acid and dioic acid in the treatment of acne vulgaris // J. Drugs Dermatol. — 2013. — N 12. — P. 266—269.
6. Cao H., Yang G., Wang Y. et al. Complementary therapies for acne vulgaris // Cochrane Database. — 2015. — N 19. — P. 1.
7. Decker A., Graber E.M. Over-the-counter acne treatments: a review // J. Clin. Aesth. Dermatol. — 2012. — N 5. — P. 32—40.
8. Di Landro A., Cazzaniga S., Parrazzini F. et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk moderate to severe acne in adolescents and young adults // J. Am. Acad. Dermatol. — 2012. — N 67. — P. 1129—1135.
9. Dreno B., Araviiskaia E., Berardeska E. et al. The science of dermocosmetics and its role in dermatology // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2014. — N 28. —P. 1409—1417.
10. Dreno B., Pola E., Pawin H. Development and evaluation of Global Acne Severety Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereo. — 2011. — N 1 (25). — P. 43—48.
11. Emanuele E., Bertona M., Altabas K. et al. Antiinflammatory effects of a topical preparation containing nicotinamide, retinol, and 7-dehydrocholesterol in patients with acne: a gene expression study // Clin. Cosmet. Invesig. Dermatol. — 2012. — N 5. —P. 33—37.

12. Ghodsi S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C. Severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based stud // J. Invest. Dermat. — 2009. — N 129 (9) — P. 2136—2141.
13. Green B.A., Yu R.J., Van Scott E.J. Clinical andcosmoceutical uses of hydroxyacids // Clin. Dermatol. — 2009. — N 27. — P. 495—501.
14. Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C. et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. — 2013. — N 134 (6). — P. 1527—1534.
15. Kar B.R., Tripathy S., Panda M. Comparative study of oral isotretinoin versus oral isotretinoin + 20 % salicylic acid peel in the treatment of active acne // J. Cutan. Aesthetic. Surg. — 2013. — N 6. — P. 204—208.
16. Khodaeiani E., Fouladi R.F., Altabas M. et al. Topical 4 % nicotinamide vs 1 % clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris // Int. J. Dermatol. — 2013. — N 52. — P. 33—37.
17. Lai Y., Gallo R. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases // Infect. Disord. Drug Targets. — 2008. — N 8 (3). — P. 144—155.
18. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne // J. Invest. Dermatol. — 2011. — N 131 (2). — P. 290—292.
19. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S 3) guidelines for the treatment acne // JEADV. — 2012. — N 26 (Suppl. 1). — P. 1—29.
20. Pivaresi A., Bodai L., Rethi B. et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes // Int. Immunol. — 2003. — N 15. — P. 721—730.
21. Rademaker M., Wishart J.M., Birchall N.M. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris — placebo-controlled, randomized double-blind study // JEADV. — 2014. — N 28. — P. 747—754.
22. Shahmoradi Z., Iraji F., Siadat A.H., Ghorbaini A. Comparison of topical 5 % nicotiamid gel versus 2 % clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: a double-blinded randomized clinical trial // J. Res. Med. Sci. — 2013. — N 34. — P. 434—437.
23. Shalita A.R., Del Rosso J.Q., Webster G.F. Acne vulgaris. — Inform. Healthcare, 2011. — 228 p.
24. Sharad J. Glycolic acid peel therapy — a current review // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. — 2013. — N 6. — P. 281—288.
25. Taylor M., Gonsalez M., Porter R. Pathway to inflammation: acne pathophysiology // Eur. J. Dermatol. — 2011. — N 21 (3). — P. 323—333.
26. Ulvestad M., Bjerthness E., Dalgard F., Halvorsen J.A. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study // JEADV. — 2017. — N 31. — P. 530—536.
27. Vos T., Flaxman J.D. Years lived with disability for 1160 sequelae of 289 diagnosis and injures 1990—2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010 // Lancet. — 2012. — N 9859. — P. 2163—2196.
28. Yoon J.Y., Kwon H.H., Min S.U. et al. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and ingibiting P.acnes // J. Invest. Dermatol. — 2013. — N 133. — P. 429—440.

А.В. Петренко

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

Алгоритм лечения акне с учетом патогенетических составляющих

Цель работы — изучить взаимосвязь между разновидностями генных полиморфизмов и реакцией на патогенетическое лечение.

Материалы и методы. Результаты исследования основаны на данных молекулярно-генетического исследования и лечения 78 больных с акне среднетяжелой и тяжелой степени. Больные были разделены на две группы в зависимости от терапии. Каждая группа была также разделена на две подгруппы в зависимости от степени тяжести заболевания.

Результаты и обсуждение. У больных акне, получавших системную терапию никотинамида рибозидом, наблюдались значительно лучшие результаты лечения по сравнению с пациентами, получавшими только местную терапию. Лучший эффект от лечения никотинамида рибозидом отмечен у пациентов с мутациями в одном или нескольких генах.

Выводы. Прием никотинамида рибозида больными с генными мутациями имел положительный эффект на течение заболевания.

Ключевые слова: акне, никотинамида рибозид, TLR4, IL-1β, IL-8.

A.V. Petrenko

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

Algorithm of acne treatment with consideration of pathogenetic components

Objective — to explore the relationship between variations of genetic polymorphisms and response to pathogenic treatment.

Meterials and methods. Results of the study are based on data of molecular genetic examination and treatment of 78 patients with acne of medium and severe degrees. Patients were divided into two groups according to treatment prescribed to them. Each group was also divided into two subgroups depending on the severity of the disease.

Results and discussion. In acne patients receiving systemic therapy with nicotinamide riboside there were significantly better outcomes compared to those receiving only local therapy. The best therapeutic effect of nicotinamide riboside was observed in patients with mutations in one or more genes.

Conclusions. Therapy with nicotinamide riboside had positive effect on course of disease in patients with gene mutations.

Key words: acne, nicotinamide riboside, TLR4, IL 1β, IL 8.

Дані про автора:

Петренко Анастасія Вадимівна, аспірант кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика
04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. E-mail: anastasiia.v.petrenko@gmail.com

УДК 616.53-002-02-085.322+615.322 ISSN 1727-5741

Б.Г. Коган, О.С. Свирид-Дзядикевич
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Досвід системного застосування комплексу натуральних рослинних засобів у лікуванні жінок, хворих на акне

У статті розглянуто етіологічні фактори виникнення акне у хворих різних вікових груп, а також надано загальні принципи лікування залежно від стадії захворювання. Наведено досвід застосування препарату «Файнер» як дієтичної добавки до раціону жінок фертильного віку зі встановленим діагнозом акне. Доведено позитивний вплив рослинного засобу «Файнер» на стан шкіри. «Файнер» інгібує активність *Propionibacterium acnes*, виявляє виразний протизапальний ефект, тобто гармонійно доповнює комплексний підхід дерматолога до менеджменту акне.

Ключові слова

Акне, етіологія, лікування, *Propionibacterium acnes*, протизапальний ефект.

Акне, або вугрова хвороба (ВХ), є однією із найактуальніших проблем дерматології. Це пов'язано з високою поширеністю серед захворювань шкіри людини, що пояснюється стрімким темпом життя суспільства, збільшенням емоційного навантаження, розвитком невідповідності між можливостями біологічної природи людини та умовами життя. Попри численні клінічні та лабораторні дослідження, лікування й профілактика загострень вугрової хвороби в більшості випадків зумовлює труднощі та є тривалим процесом [1, 3, 21, 40, 41]. Патологічні зміни зовнішності, часті рецидиви, стійкий хронічний перебіг знижують дієздатність хворих, негативно впливають на психоемоційний стан, сприяють розвитку депресії, низької самооцінки, соціальної дезадаптації та навіть виникненню суїцидальних думок [4, 19, 41]. Наведене вище свідчить про важливість розробки патогенетично обґрунтованої терапії акне і особливо — зовнішнього лікування хвороби.

ВХ у пацієнтів віком 12—24 років називають *acne vulgaris*. Її вияв у старших вікових групах класифікують як *acne tarda*. Останніми роками зросла кількість жінок із пізніми формами акне. За даними Ch. Colleir і співавт., у підлітковому віці частота захворюваності на акне практично однакова у представників різних статей, тоді як пізні вугри найчастіше спостерігаються у жінок. Так, частка пацієнток віком 25—40 років з вугровими висипаннями становить 40—54 %. У дослідженнях G. Dummont-Wallon та співавт., J. Rosso та співавт. середній вік жінок, хворих на акне становив 31,8; 32,4 і 26,5 року відповідно. У багатоцентровому дослідженні, проведеному в США у період 1990—1999 р., установлено, що середній вік хворих на акне збільшився від 26,5 до 40,5 року [7, 13, 17, 20]. Одним із головних питань, які обговорюють у літературі із приводу *acne tarda*, є вік пацієнтки, починаючи з якого ми можемо говорити про діагноз пізніх акне.

Більшість вітчизняних і зарубіжних фахівців вважають межею вік 25 років незалежно від того, був це дебют захворювання чи постійні рецидиви вугрових висипань, які дебютували в підлітковому віці. У більшості жінок з *acne tarda* (за різними даними, до 80 %) перебіг хвороби безперервний (персистуючий), починаючи від пубертатного періоду. Рідше (20—40 %) трапляються акне пізнього дебюту, які виникають у віці 25 років і більше. Найрідкіснішою формою пізніх акне є рецидивні акне, або акне зі «світлим проміжком», які дебютують у підлітковому віці, а характеризуються тривалим періодом ремісії і знову виникають у зрілому віці [7, 17, 42]. Із клінічних виявів ВХ у жінок найпоширеніша папулопустульозна форма (70—80 %) акне, тоді як комедональна і найтяжчий вияв акне — конглобатні вугри — трапляються у 15—20 % хворих. На відміну від підліткових вугрів, які зазвичай характеризуються поширеністю патологічного процесу, переважанням середньотяжких і

тяжких форм, у разі пізніх акне у більшості хворих діагностують комедональну і папулопустульозну форму захворювання. Процес локалізується здебільшого в ділянці обличчя, рідше — у верхній третині тулуба. Тяжкі вузлувато-кістозні акне бувають рідко. У хворих з пізніми формами акне, окрім вугрових висипань, виявляють ознаки зневоднення шкіри внаслідок попереднього медикаментозного лікування, нераціонального базисного догляду, а також фонових вікових змін шкіри [30—32, 40].

Розвиток і перебіг дерматозу значною мірою залежать від сімейної (генетичної) схильності, а також від типу, кольору шкіри і національних особливостей. Простежується загальна закономірність: що частіше спостерігається і тяжче перебігає акне у найближчих родичів, то тяжчий і торпідний перебіг захворювання у потомства [1, 8, 12, 31, 43]. Шкіра людини і, передусім її придатки — волосяні фолікули, сальні й потові залози, — мають стероїдчутливі рецептори, які сприймають гормонорегулювальний вплив на розвиток і секреторну активність зазначених структур. У період статевого дозрівання ці взаємодії вперше починають активно виявлятися. Основними шкірними мішенями для статевих стероїдів є епідерміс, волосяні фолікули, сальні залози, меланоцити і фібробласти. Німецький учений С. Шмітц назвав шкіру найбільшою ендокринною залозою в організмі людини. Вона бере активну участь у метаболізмі стероїдних статевих гормонів, зокрема в екстрагландулярному утворенні андрогенів зі стероїдів-попередників, будучи одночасно основною тканиною-мішенню для андрогенів. Шкіра є периферичною ланкою метаболізму чоловічих статевих гормонів, їхня дія реалізується через специфічні андрогенні рецептори, які містяться в різних андрогенозалежних структурах шкіри. Стимулювання андрогенних рецепторів підвищує мітотичну активність і диференціювання клітин епідермісу, збільшує синтез міжклітинних ліпідів, пришвидшує ріст волосся і секрецію шкірного сала [5, 29, 44, 45].

За сучасними уявленнями, в патогенезі акне важливу роль відіграють чотири чинники. Ініціальною ланкою є спадково зумовлена гіперандрогенія (ГА). Вона може виявлятися у вигляді абсолютного збільшення кількості андрогенів яєчникового або надниркового залозистого походження в крові і під час екскреції з сечею. Виділяють залозисту, оваріальну і змішану ГА. Зміни в яєчниках і надниркових залозах можуть бути як пухлинними, так і функціональними (синдром полікістозних яєчників, некласична форма природженої дисфункції кори надниркових залоз). У низці досліджень йдеться про важливу роль стероїдних гормонів у жінок з пізніми акне [2, 6, 9, 33]. За відсутності підвищення рівня основних андрогенів у плазмі крові, а також за нормальної зв'язувальної здатності статевого сексзв'язувального глобуліну (пов'язаний із ним тестостерон є найменш активним) припускають рецепторну форму ГА, яка виявляється у вигляді підвищеної чутливості рецепторів до нормальної або зниженої кількості андрогенів. Головною причиною рецепторної (відносної) ГА є підвищення активності ферменту 5-α-редуктази I, яка переводить тестостерон в активніший метаболіт — дегідротестостерон, котрий є безпосереднім стимулятором проліферації і дозрівання себоцитів [2, 33, 50, 51]. Під дією гормонального чинника збільшується об'єм шкірного сала (продукція шкірного сала у разі легкого ступеня акне зростає в 1,3 разу, середнього — в 1,7 разу, а за тяжкого — в 1,9 разу. У збільшеному об'ємі шкірного сала знижується концентрація незамінної α-ліноленової кислоти — основного регулятора диференціювання кератиноцитів протоки сально-волосяного фолікула (СВФ) і збільшується експресія ферменту трансглутамінази. Це призводить до переважання процесів дискератозу і проліферації над десквамацією епітелію СВФ, що спричинює фолікулярний гіперкератоз та закриття протоки СВФ і клінічно виявляється відкритими і закритими комедонами залежно від рівня закупорювання СВФ (рис. 1). Обтурація протоки СВФ і багате на ліпіди шкірне сало створюють сприятливі умови для розмноження факультативних анаеробів — *Propionibacterium acnes* і *P. granulosum* (рис. 2), а також інших представників сапрофітної та умовно-патогенної мікрофлори, зокрема *Staphylococcus epidermidis, aureus, Pityrosporum ovale* [3, 38]. Ці мікроорганізми продукують фермент ліпазу, який розщеплює діацил- і тріацилгліцериди до гліцерину і вільних жирних кислот.

Ці речовини разом із антигенами мікроорганізмів залучають з периферичної крові нейтрофіли і фагоцити, які продукують ІЛ-1α, ІЛ-1β і ІЛ-8, ФНО-α. Згадані прозапальні цитокіни активізують фермент циклооксигеназу, який сприяє утворенню з арахідонової кислоти головного медіатора запалення — лейкотрієна В4. Він своєю чергою стимулює вивільнення гідролітичних ферментів та азоту монооксиду з нейтрофілів, Т-лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів, що призводить до руйнування стінки сальної залози, виходу її вмісту в дерму і розвитку запальної реакції у вигляді папулопустульозних і вузлувато-кістозних елементів [1, 3, 8, 17, 18]. Крім того, *P. acnes* здатні індукувати експресію

β-дефензинів — катіонних пептидів імунної системи, активних щодо бактерій, грибів і багатьох вірусів. Окрім прямої протиінфекційної дії, вони виконують багато інших важливих функцій: діють як медіатори запалення, впливають на хемотаксис, мають імуномодулювальну, цитотоксичну активність. У недавніх дослідженнях виявлено, що *P. acnes* можуть активізувати систему інсуліноподібного фактора росту-1 і рецептора інсуліноподібного фактора росту Р I типу (IGF 1/IGF-R 1) в епідермісі, діючи, як інсулін, а також сприяють проліферації кератиноцитів. *P. acnes* має високу прозапальну активність, значно більшу, ніж у *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus* [22, 23, 46].

Найпоширеніші вульгарні, або юнацькі, вугрі (*acne vulgaris*), які спостерігаються у 80 % осіб віком 15—24 роки. Захворювання зазвичай починається в пубертатний період і характеризується появою на обличчі (рідше — на грудях і спині) комедонів — дрібних (до 5 мм у діаметрі) папул яскраво-червоного кольору, іноді — з пустулою на поверхні. Висипання після завершення залишають пігментацію, рідше — поверхневі рубчики. Саловідділення підвищене, шкіра має характерний жирний блиск, волосся також жирне, можливе незначне себорейне порідшання. На ранній стадії комедональні акне незапальні, пізніше на обличчі з'являється невелика кількість запальних елементів, захворювання прогресує до генералізованіших форм. Кількість комедонів збільшується, отвори волосяних фолікулів розширюються і зяють. Комедони виникають не лише на обличчі, спині та грудях, а і в завушних ділянках, на волосяній частині голови. Запальна реакція навколо комедонів стає виразнішою, формуються великі запальні вузли, які розташовані глибоко. Так виникають індуративні акне. Через кілька тижнів інфільтрат розм'якшується, вузли розкриваються з утворенням порожнини, з якої виділяється тягучий гнійний ексудат (флегмонозні акне). Після загоєння залишаються глибокі рубці, які спотворюють шкіру. Найпоширенішою формою з виразним запальним компонентом є конглобатні вугри. Клінічна картина характеризується появою на спині, грудях і обличчі великих вузлів, розташованих глибоко в дермі, які іноді захоплюють верхні відділи підшкірної основи. Вузли можуть досягати 1,5—2,0 см у діаметрі. Вкрай болючі, гостро виявлено перифокальне запалення. Зливаючись, утворюють конгломерати, можуть виникати абсцеси, після розкриття яких залишаються виразки, які тривалий час не гояться, а згодом — грубі рубці з перетинками і норицевими ходами. Іноді глибоко розташовані запалені вузли зливаються і утворюють епітеліальні синусові тракти, які ніби «підривають» шкіру обличчя і тулуба,— синусові акне. Одним із рідкісних варіантів запальних акне, за якого відбувається гостра трансформація типових запальних акне в украй виразне деструктивне запалення, є блискавичні акне (*acne fulminans*). Переважно бувають у молодих чоловіків. З'являються численні болючі запальні вузли, вкриті виразками з ділянками некрозу, розсіяні пустули, розташовані на еритематозному тлі. Процес супроводжується лихоманкою, лейкоцитозом, болем у суглобах, транзиторним гломерулонефритом. Після загоєння залишаються грубі рубці. Подеколи буває піодермія обличчя — гостро-запальна з тяжким перебігом форма акне, яка найчастіше уражує молодих жінок, котрі зазнали емоційного стресу

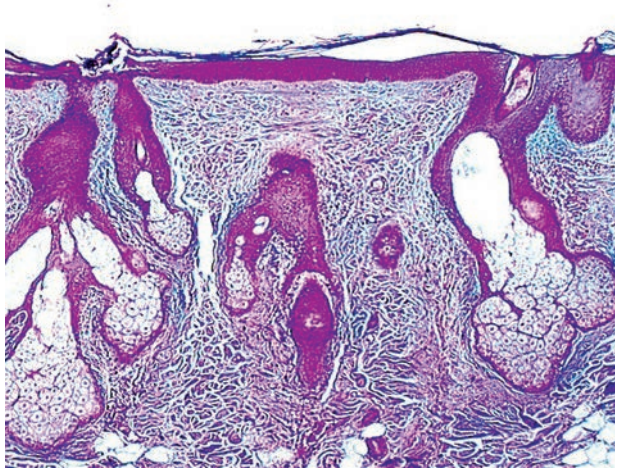


Рис. 1. **Акне на мікрорівні**
Превалювання дискератозу та проліферації над десквамацією епітелію сально-волосяного фолікула (СВФ). Фолікулярний дискератоз та закриття протоки СВФ. Відкриті й закриті комедони залежно від рівня закупорки СВФ (E. Makrantonaki та співавт., 2011)

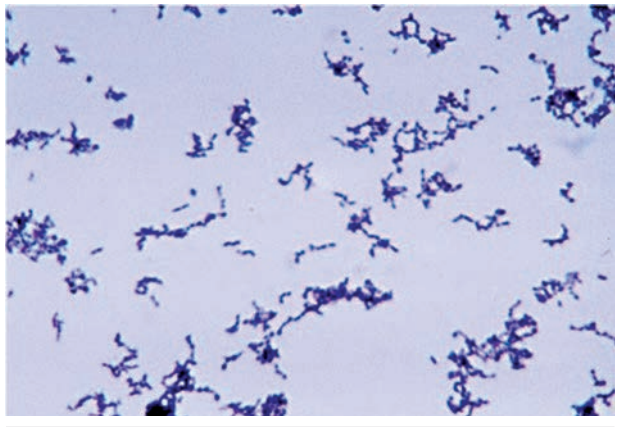


Рис. 2. **Мікрофотографія Propionibacterium acnes** (D. Saper та співавт., 2015)

або раніше отримували андрогени з приводу ендокринних захворювань. Дерматоз має раптовий початок і швидко прогресує. Локалізується в центральній частині обличчя, в ділянках лоба, скронь, підборіддя. Виникає виразний набряк обличчя з ціанотичним відтінком шкіри, а через 1—2 доби — болючі фурункулоподібні вузлуваті висипання, які нагадують конглобатні акне, великі (понад 5 мм) пустули. Комедонів не буває, різко виразні межі запалення. Найзручнішою і поширеною класифікацією акне в дерматологічній практиці є запропонована Американською академією дерматології, згідно з якою розрізняють такі ступені тяжкості акне: 1-й — наявні комедони (закриті і відкриті), до 10 папул; 2-й — комедони, папули, до 10 пустул; 3-й — комедони, папулопустульозні висипання, до 3 вузлів; 4-й — виразна запальна реакція в глибоких шарах дерми з формуванням численних болючих вузлів і кіст. Проте у цій класифікації не враховано поширеність процесу. Тому, крім класичного поділу з урахуванням ступеня тяжкості акне, доцільно розподіляти пацієнтів на підгрупи залежно від локалізації і поширеності процесу (A, B, C): A — за локалізації висипань у одній анатомічній ділянці; B — за локалізації висипань у двох анатомічних ділянках (наприклад, обличчя і спина); C — у разі залучення в патологічний процес трьох анатомічних ділянок і більше. Ця класифікація найповніше відбиває ступінь залучення шкіри в патологічний процес.

Треба зазначити, що акне належить до особливої групи шкірних захворювань — психосоматичних дерматозів, коли велику роль відіграють психоемоційні порушення, пов'язані з проблемою «дефекту зовнішності», особливо у дівчат і жінок. Локалізація дерматозу на відкритих ділянках шкіри завдає пацієнткам глибоких психологічних страждань, знижуючи самооцінку, негативно впливаючи на якість життя, соціальний статус, професійну діяльність, особисте життя. У структурі загальної захворюваності на тривожно-депресивні розлади хворі на акне, за деякими даними, посідають друге місце, випереджаючи за цим показником хворих на інші соматичні і шкірні захворювання, зокрема онкохворих. Пацієнти з акне демонструють вищий рівень тривоги і депресії порівняно з іншими дерматологічними хворими. 30 % підлітків і 5 % дорослих потребують активної психолого-психіатричної допомоги [32]. Британська асоціація дерматологів установила, що певний вид дерматозу збільшує ризик суїцидальних спроб. Елементи самопошкоджувальної поведінки, яка у деяких випадках призвела до завершеного суїциду, найчастіше спостерігали при акне, псоріазі, екземі й кропив'янці. Пацієнти з акне мають високий ризик спроб самогубства, а також можуть становити загрозу для своїх лікарів [18, 27]. За даними J.K. Tan і співавт., жіноча стать, зрілий вік, тривалість захворювання понад 5 років є додатковими чинниками, які негативно позначаються на якості життя, істотно знижуючи її. Пацієнтки з акне є найбільш психологічно уразливими. 64 % хворих на акне жінок не працюють, з невлаштованим особистим життям. Також встановлено, що у 40 % пацієнтів шкірне захворювання, яке супроводжується косметичним дефектом, призводить до зниження їхнього соціального статусу і негативно позначається на професійній діяльності [6, 8, 15, 35]. Дослідження російських дерматологів свідчать, що психоемоційні розлади різного ступеня спостерігаються у 41,3 % хворих на ВХ, переважно у жінок. Виявлено, що депресивна симптоматика, спричинена акне, частіше спостерігається і має виразніший характер у жінок порівняно з чоловіками [4, 14]. Дані літератури щодо взаємозв'язку між стресогенними чинниками і виникненням акне є суперечливі. Так, V. Goulden та співавт. виявили, що лише 12 із 71 % жінок, у яких стрес був причиною акне, вважають його провокативним чинником захворювання. Водночас F. Poli та співавт., G. Dumont-Wallon і співавт. зазначили, що стрес є одним із важливих чинників, які провокують появу вугрових висипань у жінок, його виявили як тригерний чинник у 34—50 % спостереженнях. Зв'язок між стресом і загостренням акне нині пояснюють виробленням нейромедіатора (субстанція Р), який впливає на диференціювання та поділ себоцитів і стимулює вироблення шкірного сала. Шкіра людей зі схильністю до акне характеризується великою кількістю нервових закінчень, нервових волокон, здатних секретувати субстанцію Р, а також базофілів [7, 13, 17, 32]. Загострення акне найчастіше спостерігається взимку і навесні. До погіршення перебігу захворювання призводять постійна механічна травматизація шкіри (видавлювання вугрів, часте миття з милом), негативна дія зовнішнього середовища (забруднення шкіри оліями, бензином, пилом виробничого походження), прийом низки препаратів (стероїдні гормони, галогеновмісні й протитуберкульозні засоби, антидепресанти, протиепілептичні засоби), неадекватно підібрана лінія косметичних засобів для догляду за шкірою. Сонячне опромінення в більшості пацієнтів позитивно впливає на перебіг акне і сприяє частковому завершенню вугрових висипань, проте у 8—10 % пацієнтів інтенсивна інсоляція спричинює загострення захворювання [13, 31, 32, 47]. Останнім

часом з'явилися публікації про вплив харчових продуктів на появу вугрових висипань. Таку гіпотезу вже висловлювали приблизно півстоліття тому, але потім її відкинули. Нині за кордоном тривають дослідження впливу харчового раціону на перебіг акне. Виявлено, що продукти зі значним вмістом цукру та інших вуглеводів, збільшуючи рівень глікемічного навантаження, впливають на концентрацію інсуліну та IGF-1, які своєю чергою підвищують вміст основних андрогенів у плазмі крові. Це призводить до гіперсекреції шкірного сала і появи акне. Посилений прийом йодо- або бромовмісних продуктів харчування, зокрема великої кількості йодованої солі і морепродуктів, може призвести до збільшення запальних висипань у хворих на акне. Також введення в харчовий раціон продуктів, які містять антиоксиданти, омега-3 жирні кислоти, харчові волокна, вітаміни A, E, C, позитивно впливає на перебіг акне, сприяючи зменшенню кількості висипань [19, 25, 26, 37].

Лікувальна тактика при акне у жінок залежить від стадії, поширеності процесу, наявності патологічних змін у гормонально-ендокринному статусі, а також від психоемоційного стану жінки. Під час вибору тактики лікування слід також враховувати вік пацієнтки, супутню патологію, можливість дотримання режиму лікування, попередню терапію.

Загальні принципи лікування акне:

- обмеження вживання багатих на вуглеводи продуктів, кави, спиртних напоїв, гострих приправ і спецій, якщо це посилює жирність шкіри і сприяє загостренню захворювання;
- лікування супутніх захворювань, нормалізацію функції ендокринної системи і психоемоційного стану;
- санацію джерел хронічної інфекції в організмі;
- використання очищувальних засобів для обличчя незалежно від тяжкості захворювання; хоча поява вугрової висипки не пов'язана з поганим доглядом за шкірою обличчя, кисле або нейтральне середовище сприяє запобіганню запальних і гнійних ускладнень;
- загальний та місцевий вплив із застосуванням медикаментозних і косметичних засобів, зокрема апаратного лікування акне.

Препарати і методики дерматологи і косметологи підбирають залежно від поширеності і тяжкості процесу. Підходи до терапії захворювання передбачають призначення різних системних і топічних препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу акне [16, 30, 48, 49]. Системну терапію призначають при 3—4-му ступені акне, за стійкого перебігу процесу в разі 2-го ступеня акне, а також поширених висипань і обтяженого гормонально-ендокринного статусу за будь-якого ступеня акне (гормональна терапія) [34, 36, 39]. При 1-му ступені акне застосовують лише місцеву терапію, причому препаратами першого вибору є топічні ретиноїди, при 2-му — до топічної терапії додають системну, зазвичай це антибіотики. Можливе застосування високоінтенсивного блакитного світла та препаратів цинку, проте рівень доказовості для цих видів терапії невисокий [40, 42]. У разі призначення топічних антибіотиків слід ураховувати, що, за останніми даними, кліндаміцин є найефективнішим препаратом щодо вугрових висипань.

Жінкам з тяжкими формами акне показано призначення оральних контрацептивів (КОК) з антиандрогенним ефектом у поєднанні з топічними противугровими препаратами, в тяжких випадках — із системними антибіотиками. Для досягнення виразного терапевтичного ефекту слід призначати комбіновані КОК на тривалий термін — від 6 міс до 1 року. Якщо вони протипоказані, застосовують системні ретиноїди. Частота позитивних результатів терапії системними ретиноїдами тяжких форм акне дозозалежна. Тривалий прийом препарату призводить до виразного пригнічення активності сальних залоз, що гістологічно підтверджується зменшенням їхніх розмірів. Для досягнення найбільшої ефективності лікування, збільшення тривалості ремісій і зниження частоти рецидивів доцільно використовувати курсову дозу 120—150 мг/кг. Системні ретиноїди потрібно застосовувати 3—6 міс. У разі протипоказань як до КОК, так і до системних ретиноїдів найдоцільніше застосовувати системні антибіотики в поєднанні з препаратами азелаїнової кислоти (гель, крем) та іншими топічними препаратами тривалістю не менше ніж 1 міс.

В останні роки для поліпшення стану шкіри у пацієнтів з акне широко використовують різноманітні натуральні препарати на рослинній основі, зокрема дієтичні добавки з активними інгредієнтами, що впливають не тільки на патогенез, а й етіологічні чинники захворювання [12, 16, 20, 21, 37, 45]. До таких засобів належить «Файнер» — комплексний рослинний препарат, котрий містить азадирахтин — речовину, яка має протипаразитарні, антибактеріальні та протизапальні властивості. Зокрема, «Файнер» знищує кліщів роду *Demodex*, адже азадирахтин пригнічує дозрівання та розмноження кліщів [9—11]. Також «Файнер» має антибактеріальну дію, бо азадирахтин інгібує активність *Propionibacterium acnes* [22, 27]. Крім того, «Файнер» справляє виразний протизапальний ефект за рахунок гальмування запальних реакцій і таким чином запобігає утворенню інфільтратів, виразок та рубців [25].

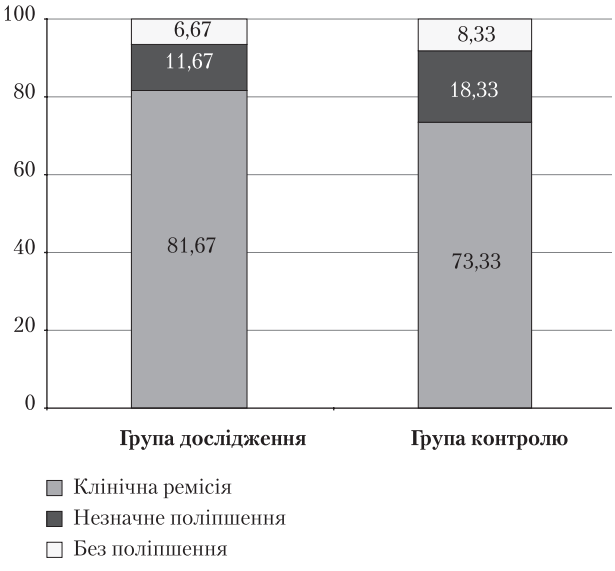


Рис. 3. **Ефективність лікування акне середнього ступеня тяжкості у пацієнтів дослідної та контрольної груп, %**

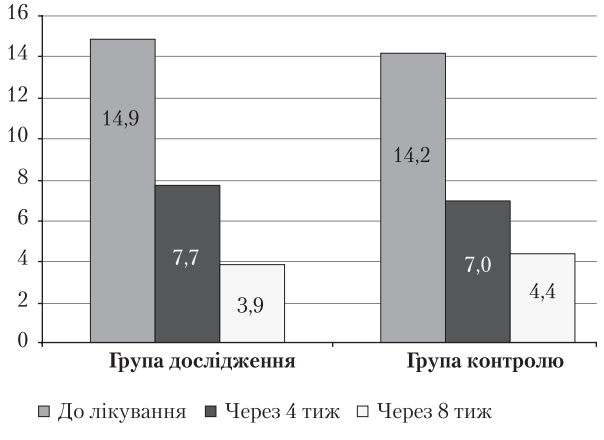


Рис. 5. **Динаміка змін дерматологічного індексу якості життя (DIQL) у пацієнтів дослідної групи порівняно з даними контрольної (p ≤ 0,05)**

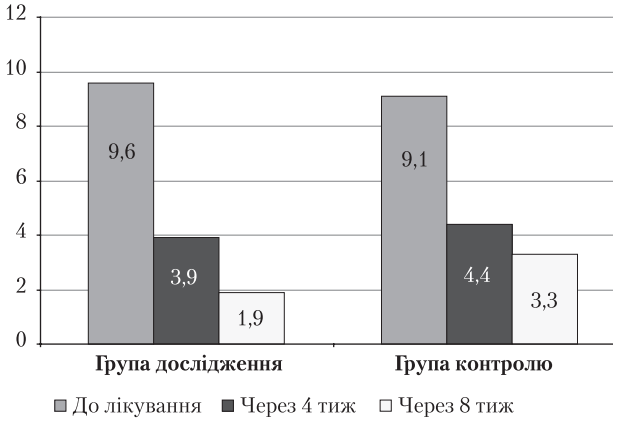


Рис. 4. **Динаміка зниження дерматологічного індексу акне (DIA) у пацієнтів дослідної групи порівняно з даними контрольної (p ≤ 0,05)**

На базі кафедри шкірних і венеричних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця нагромаджено досвід введення продукту «Файнер» до раціону пацієнток, які проходили комплексну терапію акне середнього ступеня тяжкості. Під наглядом перебували дві групи жінок віком від 18 до 32 років. Пацієнтки групи дослідження (n = 60) отримували лікування за схемою: азелаїнова кислота двічі на добу + + бензоїл пероксид з кліндаміцином раз на добу протягом 6 тиж (місцево), азитроміцин перорально по 250 мг раз на добу, починаючи з 5-го тижня (курс — 14 діб). До раціону хворих було введено препарат «Файнер», рослинний засіб для поліпшення стану шкіри. Пацієнтки з групи контролю (n = 60) отримували азелаїнову кислоту, бензоїл пероксиду з кліндаміцином раз на добу 6 тиж (місцево), азитроміцин *per os* по 250 мг раз на добу, починаючи з 5-го тижня (курс — 14 діб).

Аналіз результатів лікування пацієнток групи дослідження виявив клінічну ремісію у 81,67 % жінок (рис. 3), що на 8,34 % більше, ніж у групі контролю (p ≤ 0,05), а середні значення дерматологічного індексу акне (DIA) через 4 і 8 тиж становили 1,9 бала (рис. 4), що на 1,4 бала нижче, ніж у групі контролю (p ≤ 0,05). В обох групах показники дерматологічного індексу якості життя (DIQL) свідчили про стабільну тенденцію до поліпшення (рис. 5), але у групі дослідження через 8 тиж він показав ліпшу динаміку позитивних змін.

Таким чином, уведення дієтичної добавки «Файнер» у щоденний раціон пацієнток, які проходять комплексне лікування акне, забезпечує умови для регресу запальних елементів та нормалізації функціонального стану шкіри. Підтверджено, що «Файнер» є безпечним натуральним засобом для очищення шкіри, сприяє інволюції акне і поліпшує загальний стан організму та якість життя.

Список літератури

1. Адаскевич В.Л. Акне вульгарные и розовые. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003.— 160 с.
2. Гусаков Н.И. Акне. — Акне, 2003. — С. 76.
3. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Рагимова З.Ю. и др. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога, эндокринолога: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 112 с.
4. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Багмет А.Н., Шаповалова О.В. Микробиоценоз кожи у больных угревой болезнью и пути его коррекции // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2003. — № 1. — С. 43—47.
5. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача-дерматокосметолога. — М.: Фирма Клавель, 2005. — 192 с.
6. Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне: методическое пособие для врачей. — М., 2010.
7. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. — М.: ООО «ЮТКОМ», 2009. — 288 с.
8. Суворова К.Н., Котова Н.В. Тяжелые формы акне // Междунар. мед. журн. — 2000. — С. 732—726.
9. Abdel G., Quraishy S., Rasheid K.A., Mehlhorn H. Efficacy of a single treatment of head lice with a neem seed extract: an in vivo and in vitro study on nits and motile stages // Parasitol. Res.— 2012.— Vol. 110 (1).— P. 277—280.
10. Abdel-Shafy S., Zayed A.A. In vitro acaricidal effect of plant extract of neem seed oil (Azadirachta indica) on egg, immature, and adult stages of Hyalomma anatolicum excavatum (Ixodoidea: Ixodidae) // Vet. Parasitol.— 2002.— Vol. 106 (1).— P. 89—96.
11. Al-Rajhy D.H., Alahmed A.M., Hussein H.I., Kheir S.M. Acaricidal effects of cardiac glycosides, azadirachtin and neem oil against the camel tick, Hyalomma dromedarii (Acari: Ixodidae) // Pest. Manag. Sci.— 2003.— Vol. 59 (11).— P. 1250—1254.
12. Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V. Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial other medicinal properties // Clin. Micro Rev.— 2006.— Vol. 19 (1).— P. 50—62.
13. Choi J.M., Lew V.K., Kimball A.B. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris // Pediatr. Dermatol.— 2006.— Vol. 23 (5).— P. 421—427.
14. Cotterill J.A., Cunliffe W. Suicide in dermatological patients // British Association of Dermatologists. — 1997. — Vol. 137. — P. 246—250.
15. Danby F.W. Nutrition and acne // Clin. Dermatol. — 2010. — Vol. 28 (6). — P. 598—604.
16. Darne S., Hiscutt E.L., Seukeran D.C. Evaluation of the clinical efficacy of the 1,450 nm laser in acne vulgaris: A randomized split-face, investigator-blinded clinical trial // Br. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 165.— P. 1256—1262.
17. Del Rosso J.Q., Bikowski J., Baum E. Prevalence of truncal acne vulgaris: a population study based on private practice experience // J. Am. Acad. Dermatol. — 2007. — Vol. 56. — AB 3.
18. Del Rosso J.Q. 6 % benzoyl peroxide foaming cloth cleanser used in the treatment of acne vulgaris // J. Clin. Aesthet. Dermatol.— 2009.— Vol. 2 (7).— P. 26—29.
19. Dumont-Wallon G., Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years // Presse Med.— 2008.— Vol. 37.— P. 585—591.
20. Enshaleh S., Jooya A., Siadat A.M., Iraji F. The efficacy of 5 % topical tea tree oil gel to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study // Ind. J. Derm. Venereol. Leprol.— 2007.— Vol. 73 (1).— P. 22—25.
21. Ghosh V.K., Nagore D.H., Kadbhane K.P., Patil M.J. Different approaches of alternative medicines in acne vulgaris treatment // Oriental Pharmacy and Experimental Medicine.— 2011.— Vol. 11 (1).— P. 1—9.
22. Hamid Nasri, Mahmoud Bahmani, Najmeh Shahinfard et al. Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences // Jundishapur. J. Microbiol.—2015.— Vol. 8 (11).— P. e25580.
23. Hamilton F.L., Car J., Lyons C. et al. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: Systematic review // Br. J. Dermatol.— 2009.— Vol. 160.— P. 1273—1285.
24. Isard O., Knol A.C., Aries M.F. et al. Proprionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocytes proliferation // J. Invest. Dermatol. — 2011. — Vol. 131. — P. 59—66.
25. Jain A., Basal E. Inhibition of Propionibacterium acnes-induced mediators of inflammation by Indian herbs // Phytomedicine. —2003.— Vol. 10 (1).— P. 34—38.
26. Jappe U., Igham E., Henwood J., Holland K.T. Propionibacterium acne and inflammation in acne: P acnes has T-cell mitogenic activity // Br. J Dermatol.— 2002.— Vol. 146.— P. 202—209.
27. Khaled M.M. Koriem. Review on pharmacological and toxicologyical effects of oleum azadirachti oil // Asian Pac. J. Trop. Biomed. — 2013.— Vol. 3 (10).— P. 834—840.
28. Korting H.C., Lehmann P. Acne vulgaris // Hautarzt.— 2010. — Bd. 61 (2). — S. 97—98.
29. Logan A. Omega-3 fatty acids and acne // Arch. Dermatol. — 2003. — Vol. 139. — P. 941—942.
30. Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // Exp. Dermatol.— 2009.— Vol. 18 (10). — P. 833—841.
31. Nagy I., Pivarcsi A., Koreck A. et al. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll–like receptors // J. Invest. Dermatol. — 2005. — Vol. 124. — P. 931—938.
32. Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European Evidence-based (S 3) Guidelines for the Treatment of Acne // JEADV.— 2012. — Vol. 26 (suppl. 1). — P. 1—29.
33. Pang Y. et al. Combination of short CAGE and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne rick in North East China // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2008. — Vol. 22 (12). — P. 1445—1451.
34. Poli F., Dreno B., Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2001. — Vol. 15. — P. 541—545.
35. Preneau S., Dreno B. Female acne — a different subtype of teenager acne? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2012. — Vol, 26 (3). — P. 277—282.
36. Rivera R., Guerra A. Management of acne in women over 25 ears of age // Actas. Dermosifiliogr. — 2009. — Vol. 100. — P. 33—37.
37. Sakamoto F.H., Torezan L., Anderson R.R. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice. Part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy // J. Am. Acad. Dermatol. — 2010.— Vol. 63 (2).— P. 195—211.
38. Savage L.J., Layton A.M. Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy // Expert Rev. Clin. Pharmacol.— 2010.— Vol. 18.— P. 563.
39. Seirafi H., Farnaghi F., Vasheghani-Farahani A. et al. Assessment of androgens in women with adult–onset acne // Int. J. Dermatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 1188—1191.
40. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management // J. Am. Acad. Dermatol. — 2007. — Vol. 56 (4). — P. 651—663.
41. Tan J.K. et al. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne // J. Cutan. Med. Surg. — 2008. — Vol. 12 (5). — P. 235—242.
42. Taylor M., Porter R., Gonzalez M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF-α down-regulation // J. Cosmet. Laser Ther. — 2014.— Vol. 16.— P. 96—103.
43. Thiboutot D.M., Weiss J., Bucko A. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multiceneter, randomized, double-blind controlled study // J. Am Acad Dermatol. — 2007.— Vol. 57 (5).— P. 791—799.

44. Thiboutot D. Versatility of azelaic acid 15 % gel in treatment of inflammatory acne vulgaris // J. Drugs Dermatol.— 2008.— N 7 (1).— P. 13—16.
45. Thring T.S., Hili P., Naughton D.P. Antioxidant and potential anti-inflammatory activity of extracts and formulations of white tea, rose, and witch hazel on primary human dermal fibroblast cells // J. Inflammation.— 2011.— Vol. 8 (1).— P. 27.
46. Truter I. Evidence-based pharmacy practice: acne vulgaris // SA Pharma J.— 2009.— Vol. 76.— P. 12—19.
47. Veith W.B., Silverberg N.B. The association of acne vulgaris with diet // Cutis.— 2011.— Vol. 88 (2).— P. 84—91.
48. Vexiau P. et al. Acne in adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism // Ann. Dermatol. Venerol.— 2002.— Vol. 129 (2).— P. 174—178.
49. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2000.— Vol. 43 (2 Pt 3).— P. 47—50.
50. Webster G.F. Acne vulgaris. Clinical review // B.M.J.— 2002.— Vol. 325.— P. 475—479.
51. Williams C., Layton A.M. Persistent acne in women: im plications for the patient and for therapy // Am. J. Clin. Dermatol.— 2006.— Vol. 7.— P. 281—290.

Б.Г. Коган, А.С. Свирид-Дзядикевич

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Опыт системного применения комплекса натуральных растительных средств в лечении женщин, больных акне

В статье рассмотрены этиологические факторы возникновения акне у больных разных возрастных групп, а также предоставлено общие принципы лечения в зависимости от стадии заболевания. Приведены опыт применения препарата «Файнер» в качестве диетической добавки в рацион женщин фертильного возраста с установленным диагнозом акне. Доказано положительное влияние растительного средства «Файнер» на состояние кожи. «Файнер» ингибирует активность *Propionibacterium acnes*, оказывает отчетливый противовоспалительный эффект, то есть гармонично дополняет комплексный подход дерматолога к менеджменту акне.

Ключевые слова: акне, этиология, лечение, *Propionibacterium acnes*, противовоспалительный эффект.

B.G. Kogan, O.S. Svyryd-Dzyadykevych

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Prospects for inclusion of natural herbal remedies in the diet of patients with acne to improve skin condition

The article discusses etiological factors of acne occurrence in different age groups and provides general principles of treatment depending on the stage of the disease. The article reveals the experience of use of «Finer» preparation as a dietary supplement in the diet of patients of childbearing age with a diagnosis of acne. Positive effect of the herbal preparation «Finer» on the skin of patients was proved. «Finer» inhibits the activity of *Propionibacterium acnes*, shows a pronounced antiinflammatory effect — that is harmoniously compliments an integrated approach to the management of acne by dermatologist.

Key words: acne, etiology, treatment, *Propionibacterium acnes*, antiinflammatory effect. ❐

Дані про авторів:

Коган Борис Григорович, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Свирид-Дзядикевич Олександра Сергіївна, аспірант денної форми навчання кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

УДК 616.517-085:[616.34+616.36+616.33-022.7:579.835.12 ISSN 1727-5741

Т.О. Литинська, В.І. Степаненко
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Комплексний диференційований підхід до лікування хворих на псоріаз із урахуванням особливостей супутньої патології органів травлення

Повідомлення 2*

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих на псоріаз із супутньою патологією органів травлення шляхом диференційованої терапевтичної корекції порушень.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 272 хворих на псоріаз віком від 18 до 72 років. З урахуванням діагностованої у хворих на псоріаз супутньої гастроентерологічної патології та для оцінки ефективності терапії пацієнтів розподілено на рівноцінні клінічні групи. Хворі отримували комплексну диференційовану терапію з урахуванням супутньої патології органів травлення, а саме: ерадикацію *Helicobacter pylori*-інфекції (*H. pylori*-інфекції), корекцію функціональних порушень системи печінки та мікробіоти кишечника. Пацієнтам групи порівняння призначали базову терапію.

Результати та обговорення. Ерадикація *H. pylori*-інфекції та нормалізація функціонального стану печінки і кишечника сприяють підвищенню ефективності базового лікування, збільшенню терміну ремісії та зниженню частоти рецидивів дерматозу у хворих на псоріаз із супутньою патологією органів травлення.

Висновки. Комплексна індивідуалізована терапія з урахуванням супутньої патології органів травлення, що передбачає ерадикацію *H. pylori*-інфекції, корекцію функціональних порушень системи печінки та мікробіоти кишечника, сприяє підвищенню ефективності базового лікування, а також збільшенню тривалості ремісії та зниженню частоти рецидивів дерматозу.

Ключові слова

Псоріаз, гелікобактерна інфекція шлунка, система печінки, мікробіота кишечника, дисбіоз.

У більшості хворих на псоріаз діагностовано супутню гастроентерологічну патологію. При цьому переважала мультиорганна гастроентерологічна патологія, зокрема *Helicobacter pylori*-інфекція (*H. pylori*-інфекція) та порушення детоксикаційної функції печінки, дисбіоз товстої кишки, синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР).

У хворих на псоріаз порушення з боку травного каналу, системи печінки та мікробіоти кишечника зумовлюють потребу в розробці комплексного індивідуалізованого підходу до терапії з урахуванням патології органів травлення [1, 3, 4, 8].

За наявності у хворих *H. pylori*-інфекції та диспепсичних розладів або структурної патології органів травлення рекомендовано проводити ерадикаційну терапію [10, 15, 16].

Результати пошуку оптимальної схеми ерадикаційної терапії на підставі стандартів доказової медицини та численних контрольованих клінічних досліджень узагальнено та сформульовано у вигляді медичних рекомендацій. Конференції, присвячені згаданій проблемі, відбулися в м. Маастрихті, тому рекомендації дістали назву маастрихтських (Маастрихт I, II, III та IV). На сьогодні чинні Маастрихтські рекомендації 2010 року (Маастрихт IV) [10].

З моменту відкриття гелікобактерної інфекції шлунка було запропоновано різні схеми антигелікобактерної терапії, які розрізняють за

* Повідомлення 1 у № 1.— 2017.— С. 7—13.

складом і кількістю препаратів (моно-, дво-, трикомпонентні), що використовують у цих схемах, а також за тривалістю лікування [11].

На жаль, жодна з ерадикаційних схем не забезпечує 100 % знешкодження інфекції. Згідно з Маастрихтськими рекомендаціями, відсоток елімінації гелікобактерної інфекції в разі використання підходу intention-to-treat (намір лікуватися) має бути однаковим або перевищувати 80 %. Відповідне значення успішної ерадикації отримано на підставі аналізу результатів різних схем («ліній») лікування, їхньої доступності та наявності небажаних реакцій під час та після лікування. Також у цих схемах враховують чутливість мікроорганізму до лікарських засобів, особливості середовища існування *H. pylori* тощо.

У зв'язку з цим було сформульовано кілька «ліній» ерадикаційної терапії. За умови вперше виявленої *H. pylori*-інфекції та диспепсичних скарг або структурної патології органів травлення хворому має бути рекомендована потрійна терапія «першої лінії», а в разі її неефективності — лікування відповідно до однієї зі схем «другої лінії», в яких використовують комбінації інших препаратів, збільшено тривалість терапії тощо. Тривалість потрійної терапії, згідно з рекомендаціями Маастрихт IV, становить 10— 14 діб, що сприяє підвищенню рівня ерадикації на понад 5 % порівняно з 7-добовим курсом лікування (Маастрихт I, II, III). Нині оптимальною вважають потрійну терапію «першої лінії», за якою призначають пантопразол (40 мг), кларитроміцин (500 мг) й амоксицилін (1000 мг) *per os* двічі на добу протягом 10 діб [10, 11, 15].

Крім того, відповідного лікування вимагають виявлені у хворих на псоріаз порушення з боку системи печінки та розлади мікробіоти кишечника [2, 5, 7, 13].

Тому ми пролікували хворих на псоріаз із супутньою патологією органів травлення (ОТ) з диференційованим і комплексним призначенням засобів, спрямованих на ерадикацію гелікобактерної інфекції, корекцію функціональних порушень печінки, зокрема нормалізацію її детоксикаційної функції, та усунення патологічних змін мікробіоти кишечника (дисбіоз товстої кишки та СНБР) на тлі базової терапії.

Для оцінки ефективності терапії та залежно від супутньої гастроентерологічної патології всіх хворих на псоріаз було розподілено на такі клінічні групи:

— I — 30 хворих із *H. pylori*-асоційованою патологією. Їм додатково до базової призначали стандартну потрійну антигелікобактерну терапію «першої лінії» протягом 10 діб;
— II — 58 хворих із супутньою печінковою патологією, яким додатково до базового лікування призначали гепатопротектор адеметіонін («Гептрал»). Пацієнтам із помірним ступенем порушення детоксикаційної функції печінки призначали адеметіонін по 400 мг в/в раз на добу протягом 10 діб, після чого по 400 мг двічі на добу *per os* 10 діб, а за значних функціональних порушень печінки подовжували прийом гепатопротектора по 400 мг двічі на добу *per os* до 20 діб;
— III — 69 хворих із супутнім порушенням мікробіоти кишечника, яким додатково до базової терапії призначали аглютенову дієту та мультикомпонентний пробіотик. Пацієнтам із супутнім дисбіозом товстої кишки I та II ступенів тяжкості пробіотик призначали *per os* протягом 1 міс, зі значнішими дисбіотичними розладами прийом препарату подовжували до 2 міс. За умови виявлення супутнього СНБР призначали селективний кишковий антибіотик рифаксимін по 400 мг двічі на добу протягом 10 діб;
— IV — 75 хворих з поєднаною патологією органів травлення, яким призначено комплексне лікування з введенням стандартної потрійної АГБТ (у разі виявлення *H. pylori*-асоційованої патології), гепатопротекторів (адеметіонін) та засобів відновлення кишкової мікробіоти;
— порівняльна — 40 хворих на псоріаз, яким призначали лише базове лікування (згідно з інструктивно-методичними стандартами), що передбачає застосування гіпосенсибілізуючих, антигістамінних, детоксикаційних, седативних препаратів і засобів зовнішньої терапії залежно від нозології та клінічних виявів дерматозу.

Встановлено, що середнє значення індексу PASI у хворих на псоріаз до лікування істотно не відрізнялося ($p > 0,05$) в усіх клінічних групах (рисунок).

Терапевтичну ефективність лікування оцінювали на підставі найближчих і віддалених наслідків. При цьому враховували ступінь регресу клінічних виявів дерматозу, тривалість ремісії, оцінювали шанси виникнення рецидиву псоріазу, а також, залежно від терапії, рівень ерадикації інфекції *H. pylori*, відновлення функціональних порушень печінки, її детоксикаційної функції, корекцію кишкової мікробіоти (усунення дисбіозу товстої кишки та СНБР), зникнення чи зменшення диспепсичного, больового й астено-вегетативного синдромів.

За допомогою антигелікобактерної терапії у абсолютної більшості хворих на псоріаз із супут-

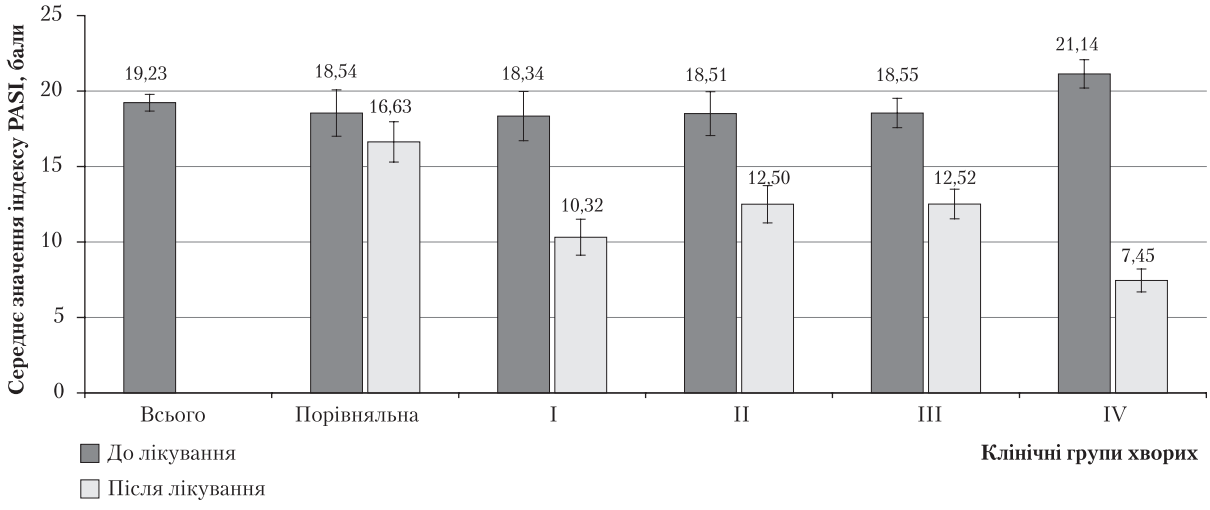


Рисунок. **Psoriasis Area and Severity Index у хворих на псоріаз до та після лікування залежно від терапії**

ньою *H. pylori*-асоційованою гастроентерологічною патологією досягли ерадикації інфекції *H. pylori*. Її ефективність у пацієнтів I клінічної групи становила 86,7 % (95 % ДІ 70,3—97,2), IV — 92,9 % (95 % ДІ 83,0—97,2).

Нормалізацію функціональних порушень печінки, зокрема відновлення детоксикаційної функції, оцінювали за допомогою результатів метацетинового дихального тесту (^{13}С-МДТ), а також динаміки показників біохімічного аналізу крові, даних ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та усунення основних клінічних синдромів (диспепсичного, больового й астеновегетативного) [6, 9, 10].

Введення до базової терапії хворих на псоріаз із супутньою гепатобіліарною патологією (II та IV клінічні групи) адеметіоніну сприяло нормалізації детоксикаційної функції печінки у 31 (83,8 %) пацієнта II клінічної групи та у 41 (83,7 %) IV. Після лікування середня кумулятивна доза $^{13}CO_2$ на 120-й хвилині дослідження (за результатами ^{13}С-МДТ) у пацієнтів II та IV клінічних груп зі зниженням детоксикаційної функції печінки вірогідно збільшилася — (25,4 ± 1,1) і (26,2 ± 0,9) % (до лікування (14,8 ± 0,5) і (15,2 ± 0,4) % відповідно; $p < 0,001$). У 16 % пацієнтів цих груп помічали лише тенденцію до нормалізації детоксикаційної функції печінки, відповідний показник залишався помірно зниженим, що стало підґрунтям для повторного призначення гепатопротекторної терапії з використанням адеметіоніну.

У хворих відповідних клінічних груп істотно знизилися ($p < 0,001$) активність трансаміназ (АлАТ та АсАТ), ГГТ, ЛФ та рівень холестерину. Після лікування ці показники стали помітно нижчими, ніж у пацієнтів порівняльної групи ($p < 0,001$), проте залишалися вищими, ніж у контрольної групи. Також у хворих II та IV клінічних груп, за даними УЗД, спостерігалася тенденція до зменшення розмірів печінки, нормалізації її ехогенності.

Корекція кишкової мікробіоти за допомогою безглютенової дієти та призначення мультикомпонентного пробіотика у пацієнтів III та IV клінічних груп сприяла зниженню рівня реєстрації дисбіозу товстої кишки. Так, після лікування він спостерігався у 27 (39,1 %) хворих (до лікування — у 71,0 %; $p < 0,001$) III клінічної групи та у 26 (34,7 %) пацієнтів (у 72,0 % до лікування; $p < 0,001$) IV. Незважаючи на той факт, що у частини хворих цих груп після лікування залишалися дисбіотичні порушення, вони були несуттєвими та відповідали дисбіозу I ступеня (переважання анаеробів над аеробами, рівні біфідо- та лактобактерій знижені на 1—2 порядки), проте цим пацієнтам було призначено повторний курс терапії з пробіотиком. Крім того, після терапії у пацієнтів цих клінічних груп значно поліпшився спектр кишкової мікрофлори. Зокрема, істотно знизився відсоток висівання представників умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як клебсієли та золотистий стафілокок, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*, *Proteus spp*. та клостридій. Навпаки, порівняно з початковим рівнем вірогідно збільшилася кількість лактобактерій і біфідобактерій.

У 21 (95,5 %) хворого III клінічної групи та 37 (94,9 %) IV, в яких до лікування був синдром надлишкового бактеріального росту, після терапії з рифаксиміном показники H_2-ГДТ почали відповідати референтним значенням [12, 14].

Середні показники H_2-ГДТ у хворих після терапії з уведенням рифаксиміну вірогідно зни-

зилися та нормалізувалися, їхні значення стали нижчими, ніж у контрольній групі, — (13,2 ± ± 1,2) ppm. Згідно з результатами H_2-ГДТ, відповідний показник після лікування у пацієнтів цих груп становив (7,2 ± 0,9) і (7,1 ± 0,9) ppm. До лікування — відповідно (26,2 ± 0,9) і (26,8 ± ± 0,8) ppm). У хворих, у яких після терапії з рифаксиміном зберігся СНБР, спостерігався незначний клінічний ефект.

У більшості хворих I—IV клінічних груп у процесі та після закінчення терапії поліпшився загальний стан, відновився апетит, зникли або зменшилися диспепсичний, больовий і астеновегетативний синдроми. Відповідних зрушень у пацієнтів групи порівняння не помічено.

Клінічну ефективність запропонованих методів терапії та базового лікування оцінювали за динамікою безпосередніх і віддалених наслідків терапії.

Після лікування у хворих I—IV клінічних груп спостерігалися статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження індексів PASI, а також вірогідна різниця цих показників ($p < 0,001$) у пацієнтів I—IV клінічних груп та в осіб групи порівняння (див. рисунок).

Ефективність лікування хворих на псоріаз I—IV клінічних груп, згідно з динамікою індексу PASI, була вірогідно вищою ($p < 0,001$), ніж у осіб групи порівняння.

При цьому «значне» та «помірне» поліпшення спостерігали відповідно у 20,0 і 56,7 % пацієнтів I клінічної групи, у 24,1 і 53,4 % II, у 24,6 і 47,8 % III та у 37,3 і 42,7 % IV. У жодного хворого з групи порівняння «значного» поліпшення не досягнуто, «помірне» зареєстровано лише у 7,5 % хворих.

Ми проаналізували не тільки безпосередні, а й віддалені наслідки терапії хворих на псоріаз різних клінічних груп за допомогою визначення тривалості періоду ремісії, медіани безрецидивного перебігу та шансів щодо рецидивів.

Тривалість ремісії оцінювали за загальновизнаною шкалою, згідно з якою «стійкою» вважали клінічну ремісію тривалістю понад 24 міс, «помірною» — від 12 до 24 міс, «нестійкою» — від 6 до 12 міс, « без ефекту» — 6 міс.

Найліпші віддалені наслідки терапії спостерігали у хворих, які отримували диференційоване та комплексне лікування з урахуванням супутньої патології органів травлення, порівняно з хворими, які отримували лише базову терапію.

Зокрема, «стійка» клінічна ремісія спостерігалася у 20, 19, 24,6 та 32,0 % хворих I—IV груп відповідно. У жодного пацієнта порівняльної клінічної групи «стійкої клінічної ремісії» не зауважено. Також у хворих I—IV клінічних груп вірогідно частіше ($p < 0,001$) реєстрували «помірну» клінічну ремісію, ніж у пацієнтів порівняльної групи.

Крім того, тривалість безрецидивного перебігу дерматозу у хворих на псоріаз I—IV клінічних груп у процесі 24-місячного спостереження була вірогідно довшою ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів порівняльної групи. При цьому у пацієнтів I клінічної групи вона становила (13,50 ± 1,29) міс (95 % ДІ 10,97—16,03), II — (13,83 ± 0,92) міс (95 % ДІ 12,02—15,63), III — (14,06 ± 0,90) міс (95 % ДІ 12,29—15,83) та IV — (16,17 ± 0,77) міс (95 % ДІ 16,17—17,68 %). У групі порівняння відповідний показник становив (5,83 ± 0,48) міс (95 % ДІ 4,89—6,76 %). Медіана безрецидивного перебігу в процесі 24-місячного спостереження у хворих I—III клінічних груп становила 11 міс (95 % ДІ 8,32—13,68; ДІ 8,77—13,23; ДІ 9,13—12,87 відповідно), IV — 15 (95 % ДІ 12,17—17,83 %). У пацієнтів групи порівняння — 5 (95 % ДІ 3,98—6,02 %).

Також для оцінки віддалених наслідків лікування порівнювали шанси рецидивування захворювання після різних методів лікування, зокрема терапії з урахуванням патології органів травлення, та базового лікування. На підставі аналізу результатів віддаленого спостереження було виявлено, що у хворих на псоріаз I—IV клінічних груп ризик щодо рецидивів дерматозу вірогідно зменшується ($p < 0,001$) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базову терапію.

Так, ризик щодо рецидивів дерматозу у хворих на псоріаз I (ВШ = 0,241; 95 % ДІ 0,134—0,436), II (ВШ = 0,230; 95 % ДІ 0,142—0,372), III (ВШ = 0,234; 95 % ДІ 0,148—0,371) та IV (ВШ = = 0,124; 95 % ДІ 0,074—0,208) клінічних груп був вірогідно зниженим ($p < 0,001$) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базову терапію.

Таким чином, у більшості хворих на псоріаз спостерігається різноманітна супутня патологія, що істотно обтяжує клінічний перебіг дерматозів, значно скорочує тривалість ремісії та збільшує ймовірність виникнення рецидивів дерматозу.

На підставі аналізу результатів досліджень суттєве підвищення ефективності лікування констатовано у хворих I—III клінічних груп, в яких виявлено супутні *H. pylori*-асоційовані захворювання (I клінічна група), печінкову патологію (II) та дисбіотичні розлади кишечника (III), за рахунок індивідуалізованого призначення терапії, спрямованої на ерадикацію гелікобактерної інфекції, корекцію функціональних порушень печінки та кишечника на тлі базової терапії. Водночас найліпші наслідки лікування встановлено у хворих на псоріаз IV клінічної групи з поєднаною супутньою гастродуоденальною, гепатобіліарною та кишковою патологією, яка обтяжувала перебіг цих дерматозів, завдяки за-

стосуванню комбінованої антигелікобактерної, гепатопротекторної та пробіотичної терапії.

Отже, призначення хворим на псоріаз комплексної індивідуалізованої терапії з урахуванням встановленої супутньої патології органів травлення, що передбачає ерадикацію гелікобактерної інфекції, корекцію системи печінки та порушень мікробіоти кишечника, дає змогу значно підвищити ефективність терапії та подовжити тривалість ремісії псоріазу.

Список літератури

1. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Шмакова А.С., Ипатова О.М. Клинико-биохимический статус у больных псориазом и методы его коррекции // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2009. — № 5. — С. 23—27.
2. Гараева З.Ш., Сафина Н.А., Тюрин Ю.А. и др. Дисбиоз кишечника как причина системной эндотоксинемии у больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. — 2007. — № 1. — С. 23—27.
3. Гринюк С.М., Хімейчук Л.О., Сенишин Н.Ю. Дієтотерапія в комплексному лікуванні псоріазу // Галицький лікарський вісн. — 2013. — № 1. — С. 141—144.
4. Гумаюнова Н.Г. Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке при псориатической болезни на фоне бластоцистной инвазии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Челябинск, 2009. — 24 с.
5. Калініченко С.В., Бабич Є.М., Рижкова Т.А. та ін. Сучасний стан розробки та застосування пробіотичних, пребіотичних та синбіотичних препаратів // Аннали Мечников. інституту. — 2013. — № 3. — С. 5—12.
6. Маев И.В., Рапопорт С.И., Гречушников В.Б. и др. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции Helicobacter pylori // Клин. мед. — 2013. — № 2. — С. 29—33.
7. Матусевич С.Л., Матаев С.И. Взаимосвязь нарушения микрофлоры толстой кишки со степенью тяжести псориаза. Опыт применения лактулозы // Вестн. Южно-Урал. гос. ун-та. Сер. Образование, здравоохранение, физ. культура. — 2011. — № 20, Вып. 27. — С. 112—115.
8. Матусевич С.Л., Медведева И.В. Возможности использования адеметионина в терапии больных псориазом с патологией органов гепатобилиарной системы // Вестн. дерматол. и венерол. — 2010. — № 6. — С. 77—82.
9. Передерий В.Г., Ткач С.М., Сизенко А.К., Швец О.В. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерол. — 2010. — № 4. — С. 26—32.
10. Передерій В.Г., Ткач С.М. Практична гастроентерологія. Сучасна тактика й алгоритми ведення хворих з основними гастроентерологічними захворюваннями і синдромами. — Вінниця: Нова кн., 2012. — 730 с.
11. Ткач С.М. Предпочтительные стратегии эрадикации инфекции Helicobacter pylori в Украине в свете современных международных рекомендаций // Новости медицины и фармации. — 2013. — № 468. — С. 7—11.
12. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362, N 12. — P. 1071—1081.
13. Bordignon M., Viel G., Peserico A., Alaibac M. Non-alcoholic fatty liver disease, alcohol intake and psoriasis // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 53, N 3. — P. 587.
14. Eltawil K.M., Laryea M., Peltekian K., Molinari M.Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18, N 8. — P. 767—777.
15 12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56, N 6. — P. 772—781.
16 13. Onsun N., Arda Ulusal H., Su O. et al. Impact of Helicobacter pylori infection on severity of psoriasis and response to treatment // Eur. J. Dermatol. — 2012. — Vol. 22, N 1. — P. 117—120.

Т.А. Литинская, В.И. Степаненко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Комплексный дифференцированный подход к лечению больных псориазом с учетом особенностей сопутствующей патологии органов пищеварения

Цель работы — повышение эффективности лечения больных псориазом с сопутствующей патологией органов пищеварения путем дифференцированной терапевтической коррекции нарушений.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 272 больных псориазом в возрасте от 18 до 72 лет. С учетом диагностированной у больных псориазом сопутствующей гастроэнтерологической патологии и в целях оценки эффективности терапии пациенты были распределены на равноценные клинические группы. Больные получали комплексную дифференцированную терапию с учетом сопутствующей патологии органов пищеварения, а именно: эрадикацию *Helicobacter pylori*-инфекции (*H. pylori*-инфекции), коррекцию функциональных нарушений печеночной системы и микробиоты кишечника. Пациентам группы сравнения назначали базовую терапию.

Результаты и обсуждение. Эрадикация *H. pylori*-инфекции и нормализация функционального состояния печени и кишечника позволяют повысить эффективность базовой терапии, увеличить длительность ремиссии и уменьшить частоту рецидивов дерматоза у больных псориазом с сопутствующей патологией органов пищеварения.

Выводы. Комплексная индивидуализированная терапия с учетом сопутствующей патологии органов пищеварения, включающая эрадикацию *H. pylori*-инфекции, коррекцию функциональных нарушений печеночной системы и микробиоты кишечника, позволяет повысить эффективность базового лечения, а также увеличить длительность ремиссии и уменьшить частоту рецидивов дерматоза.

Ключевые слова: псориаз, хеликобактерная инфекция желудка, печеночная система, микробиота кишечника, дисбиоз.

T.O. Lytynska, V.I. Stepanenko
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Complex differentiated approach to treatment of psoriasis with consideration of concomitant pathology of digestive system

Objective — to increase the effectiveness of treatment of patients with psoriasis and concomitant pathology of the digestive system by means of differentiated therapeutic correction of disorders.

Materials and methods. 272 patients with psoriasis aged 18 to 72 years were under observation. With consideration of the concomitant gastroenterological pathology diagnosed in patients with psoriasis and in order to evaluate the effectiveness of therapy, patients were divided into equivalent clinical groups. Patients received complex differentiated therapy taking into account the concomitant pathology of the digestive organs, namely: eradication of *Helicobacter pylori* infection (*H. pylori* infection), correction of functional disorders of the hepatic system and intestinal microbiota. Patients of the comparison group were prescribed basic therapy.

Results and discussion. Eradication of *H. pylori* infection and normalization of the functional state of the liver and intestine can improve the effectiveness of basic therapy, increase the duration of remission and reduce the frequency of recurrence of dermatosis in patients with psoriasis and concomitant pathology of the digestive system.

Conclusions. Complex individualized therapy, with consideration of the concomitant pathology of the digestive organs, including eradication of *H. pylori* infection, correction of functional disorders of the hepatic system and intestinal microbiota, allows increasing the effectiveness of the basic treatment and duration of remission as also reducing the frequency of relapses of dermatosis.

Key words: psoriasis, *Helicobacter pylori* infection, hepatic system, intestinal microbiota, dysbiosis.

Дані про авторів:

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

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

УДК 616.5-002.828 ISSN 1727-5741

В.І. Степаненко[1], Л.М. Шкарапута[2], Л.О. Наумова[1], Л.О. Тищенко[2], Л.А. Шевченко[2], Я.В. Цехмістер[1], В.П. Кухар[2], В.А. Голіков[3]

[1] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

[2] Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ

[3] ДП «Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України», Київ

Застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином для місцевого лікування деяких дерматозів, ускладнених грибковою або бактеріальною мікрофлорою

Мета роботи — удосконалення місцевої терапії деяких дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекціями, шляхом застосування нового топічного засобу, зокрема композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 43 хворих на дерматози, ускладнені грибковою або бактеріальною інфекцією, віком від 18 до 55 років. У 13 пацієнтів діагностовано інфекційну екзему, у 23 — дерматомікоз стоп (інтертригінозна або дисгідротична форма), у 7 — розацеа (папуло-пустульозна форма).

Результати та обговорення. Композиція «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином є ефективною в разі місцевого лікування деяких дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, зокрема інфекційної екземи, дерматомікозу стоп (дисгідротична форма) і розацеа. Доведено терапевтичну ефективність, відсутність побічної дії і хорошу переносність цього препарату, що засвідчує доцільність його застосування як альтернативного засобу для місцевого лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекціями.

Висновки. Композиція «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином є ефективним альтернативним засобом для місцевого лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією.

Ключові слова

«Теобон-дитіомікоцид», гентаміцин, топічний лікарський засіб, ускладнені дерматози.

На сьогодні частота запальних захворювань шкіри, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією, в структурі дерматологічної патології зростає. За даними окремих дослідників, частота цих захворювань сягає майже 30 % дерматозів [2, 18]. Свербіж, порушення цілісності структури шкіри при розчухуванні сприяють розвитку вторинного бактеріального інфікування. Також може приєднуватися й грибкова інфекція, особливо за локалізації патологічного процесу на стопах. Бактеріальні, грибкові або змішані інфекції, які ускладнюють перебіг запальних дерматозів, нерідко значно ускладнюють діагностику та схильні до рецидивів. Приєднанню бактеріальної інфекції при запальних дерматозах передують порушення і пошкодження водно-ліпідної мантії шкіри, що сприяє проникненню інфекційних агентів [1].

Лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією, є актуальною і складною проблемою. Основним напрямом зовнішньої терапії є припинення запальних процесів у шкірі, відновлення епітелію, поліпшення бар'єрних функцій шкіри, усунення патогенетично значущих бактеріальних і грибкових інфекцій шкіри. Переважно застосовують місцеву терапію, яку проводять з урахуванням шкірних змін, поширеності та локалізації їх [3, 5]. Найзручнішою формою зовнішньої терапії інфікованих дерматозів вважають поєднання препаратів різноспрямо-

ваної дії [1, 7]. Для лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, широко застосовують комбіновані препарати з протизапальною, протигрибковою і антибактеріальною активністю. Проте тривале застосування зовнішньої глюкокортикотерапії може сприяюти розвитку вторинного бактеріального інфікування. Тому оптимізація лікування дерматозів із застосуванням засобів, що мають різноспрямований вплив на всі можливі ланки розвитку запальних процесів у шкірі, зокрема на бактеріальну та грибкову інфекції, є актуальною проблемою дерматології.

Мета роботи — удосконалення місцевої терапії деяких дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією, шляхом застосування нового топічного засобу, зокрема композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином.

Матеріали та методи

Досліджували застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином (у вигляді гентаміцину сульфату) у формі крему або мазі. Вміст реагентів становив відповідно 5 і 0,1 %.

Було залучено 43 хворих на дерматози, ускладнені грибковою або бактеріальною інфекцією віком від 18 до 55 років. У 13 пацієнтів діагностовано інфекційну екзему, у 23 — дерматомікоз стоп (інтертригінозна або дисгідротична форми), у 7 — розацеа (папуло-пустульозна форма). Дослідження проводили на клінічній базі кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та в шкірно-венерологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

«Теобон-дитіомікоцид» — високоефективний вітчизняний оригінальний препарат з виразною атимікотичною і антибактеріальною активністю проти грампозитивних та грамнегативних бактерій. Діюча речовина — N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамат калію — належить до третього класу токсичності. Алергенної, шкірно-резорбтивної, подразної, сенсибілізуючої, мутагенної, гонадотоксичної, ембріотоксичної, канцерогенної дії не має, кумулятивні властивості виражені слабко, $К_{кум} > 5$ [13]. Препарат зареєстровано МОЗ України як лікарський засіб для лікування і профілактики мікозів шкіри (Реєстраційні посвідчення № UA/6939/01/01, UA/4171/02/01) і виготовляється у вигляді субстанції та мазі на ДП «Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України» [3, 8, 13, 14].

Гентаміцин належить до другого покоління антибіотиків аміноглікозидів, активний щодо багатьох грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, діє на штами стафілококів, стійких до препаратів пеніциліну. Є одним із основних засобів боротьби з тяжкою гнійною інфекцією, зокрема спричиненою резистентною грамнегативною флорою. Його часто призначають в разі змішаної інфекції, а також якщо збудник не встановлений [5, 9, 10, 17].

Вивчення можливої шкідливої дії згаданого комбінованого препарату на організм лабораторних тварин у зазначених концентраціях свідчить [10] про його малотоксичність для білих мишей і щурів у разі введення в шлунок і нанесення на шкіру мишам, щурам, кролям і морським свинкам: $ЛД_{50}$ (1250 мг/кг) — у разі введення в шлунок білим мишам (самцям і самкам), 3950 і 2133 мг/кг — білим щурам (відповідно самцям і самкам). У досліджуваних концентраціях препарат не подразнював шкіру та не порушував структуру шкіри і підшкірної основи, про що свідчили результати гістологічних досліджень. Алергенних властивостей препарату не виявлено. Кумулятивні властивості в разі введеня в шлунок і аплікації на шкіру не виражені (інтегральні показники стану організму — склад периферичної крові, активність АлТ, АсТ, ЛФ, ХЕ, вміст у сироватці крові загального білка, холестерину, в сечі — білка, хлоридів істотно не змінювалися). Досліджуваний препарат у вигляді водних розчинів і мазі на основі вазеліну не подразнював шкіру і слизові оболонки, не впливав на стан серцево-судинної, дихальної, центральної нервової систем, морфологічний склад крові, функції і структуру печінки та нирок.

Результати та обговорення

Усім 43 хворим індивідуалізовано, з урахуванням нозологічних форм призначали дисенсибілізуючу та антибактеріальну системну терапію. Місцеву терапію проводили шляхом застосування «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином. На цей період усі інші засоби зовнішньої терапії не використовували. Композицію «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином застосовували у вигляді крему (2—3 рази на добу змазували уражені ділянки). Тривалість курсу лікування визначали індивідуалізовано у кожного хворого від 14 до 20 діб.

Оцінювали клінічну ефективність лікування у кожного хворого індивідуалізовано, з урахуванням особливостей клінічних виявів інфекційної екземи, дерматомікозу стоп та розацеа, зокрема характеру запального процесу на уражених ділянках шкіри та наявних морфологічних елементів висипки.

У 13 хворих на інфекційну екзему через 5—7 діб застосування «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином спостерігалися припинення мокнуття та регрес поверхневих гноячкових елемен-

Таблиця 1. **Середні показники загального аналізу крові у хворих з дерматозами, ускладненими бактеріальною інфекцією, на тлі лікування композицією «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином**

Показник	Референтний показник	До лікування	Після лікування
Еритроцити, 10^{12}/л	4,0—5,1	4,38 ± 0,45	4,72 ± 0,43
Гемоглобін, г/л	12,0—15,0	13,2 ± 0,67	13,8 ± 0,20
Лейкоцити, 10^9/л	4,0—8,8	6,39 ± 1,72	6,40 ± 1,98
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1—6	1,0 ± 0,35	3,0 ± 0,82
Сегментоядерні нейтрофіли, %	47,0—72,0	59,4 ± 9,5	57,0 ± 9,7
Еозинофіли, %	0—5	1,4 ± 0,84	2,0 ± 0,95
Лімфоцити, %	19,0—37,0	30,4 ± 4,26	30 ± 5,47
Тромбоцити, 10^9/л	180—320	254 ± 26,3	250 ± 20,0
ШОЕ, мм/год	2—15	3,6 ± 0,14	4,0 ± 0,9
Глюкоза крові, ммоль/л	3,3—5,5	4,6 ± 0,9	4,3 ± 0,14

Таблиця 2. **Середні біохімічні показники крові у хворих з дерматозами, ускладненими бактеріальною інфекцією, на тлі лікування композицією «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином**

Показник	Референтний показник	До лікування	Після лікування
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	10—35	18,6 ± 5,8	20,1 ± 4,2
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	5—40	26,4 ± 7,4	27,3 ± 5,1
Активність лужної фосфатази, ОД/л	≤ 240	96,4 ± 15,4	90,2 ± 17,3
Активність лактатдегідрогенази, ОД/л	200—450	269,7 ± 16,3	270,0 ± 13,2
Білок загальний, г/л	65—85	72,4 ± 6,9	70,3 ± 5,6
Креатинін, мкмоль/л	53—97	74,6 ± 7,5	75,1 ± 8,3
Сечовина, мкмоль/л	2,5—8,1	5,1 ± 0,4	5,7 ± 0,4
Білірубін загальний, мкмоль/л	3—20	8,6 ± 1,3	8,7 ± 0,9
Білірубін прямий, мкмоль/л	0—5	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,8
Холестерин загальний, мкмоль/л	≤ 5,7	3,64 ± 0,32	4,0 ± 0,20
Тригліцериди, мкмоль/л	≤ 2,3	1,73 ± 0,12	1,75 ± 0,18

тів висипки. Нові гноячкові елементи у ділянках екзематозного ураження шкіри не виникали. Через 10—14 діб у всіх 13 хворих на інфекційну екзему досягнуто клінічного одужання.

У 23 хворих на дерматомікоз стоп (інтертригінозна або дисгідротична форма) через 3—5 діб місцевого застосування «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином зареєстровано негативацію еритеми, припинення лущення і мокнуття в ділянках ураження на стопах та в міжпальцевих ділянках. Через 7—14 діб у всіх спостерігалися епітелізація ерозій і тріщин та повне відновлення цілісності шкіри в ділянках ураження на стопах.

Через 5—7 діб після місцевого застосування «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином у хворих на розацеа в ділянках ураження на обличчі спостерігалися негативація еритеми та припинення утворення нових папульозних і пустульозних елементів висипки. Через 14—20 діб у всіх 7 хворих на розацеа зникла еритема та регресували папульозні й пустульозні елементи висипки в ділянках ураження на шкірі обличчя, що вказувало на значне клінічне поліпшення та ремісію цього дерматозу.

Скарг на переносність препарату не було. За 5-бальною шкалою цей показник для всіх пацієнтів дістав оцінку 1, тобто переносність дуже хороша (без побічних ефектів).

За даними дослідження (табл. 1, 2), застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» з

гентаміцином не зумовлювало патологічних змін лабораторних показників крові, що дає підставу говорити про відсутність негативного впливу препарату на організм пацієнтів.

Потрібно також зазначити, що вартість композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином порівняно з іншими топічними комбінованими препаратами аналогічної дії, представленими на фармакологічному ринку України, значно менша. Це підвищує його доступність для багатьох пацієнтів.

Таким чином, композиція «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином є ефективною в разі місцевого лікування деяких дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, зокрема інфекційної екземи, дерматомікозу стоп (дисгідротична форма), розацеа. Ефективність, відсутність побічної дії і хороша переносність цього препарату свідчить про доцільність його застосування як альтернативного засобу при дерматозах, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією.

Висновки

Композиція «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином є ефективним альтернативним засобом для місцевого лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією.

Список літератури

1. Денисенко О.І. Застосування крему «Триакутан» у комплексному лікуванні алергодерматозів, ускладнених бактеріальною та грибковою інфекцією // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2007. — № 3. — С. 50—52.
2. Дерматовенерологія / За ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдюна, В.І. Степаненка. — Дніпропетровськ—Київ: Свідлер, 2008. — 600 с.
3. Дерматологія, венерологія / За ред. В.І. Степаненка. — К.: КІМ, 2012. — 848 с.
4. Иванов О.Л., Самгин М.А., Монахов С.А., Изюмова И.М. Крем «Залаин» в терапии микотических поражений кожи // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. —2005. — № 6. — С. 54—57.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Глухенький Б.Т. та ін. Оригінальний вітчизняний засіб Теобон-дитіомікоцид для зовнішнього лікування мікозів шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2002. — № 4 (7). — С. 35—37.
6. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. и др. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов // Клин. дерматол. и венерол. — 2005. — № 2. — С. 33—37.
7. Кутасевич Я.Ф., Огурцова А.Н., Маштакова И.А. Наружное лечение инфекционных воспалительных заболеваний кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2012. — № 3 (46). — С. 34—41.
8. Медведь О.В., Шкарапута Л.М. та ін. Антимікотичні властивості похідної карбамінової кислоти // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2011. — № 3 (42). — С. 83—86.
9. Омельчук С.Т., Шкарапута Л.М., Пельо І.М. та ін. Токсикологічна характеристика комбінованого препарату на основі Теобону-дитіомікоциду і гентаміцину сульфату // Довкілля та здоров'я. — 2015. — № 2. — С. 67—72.
10. Сасинович Л.М., Каган Ю.С., Баглей Е.А. и др. Токсикологическая характеристика нового отечественного антимикотика Теобона-дитиомикоцида // Совр. пробл. токсикол. — 2001. — № 2. — С. 68—73.
11. Сергеев Ю.В., Кудрявцева Е.В., Ларионова В.Н., Сергеев Е.Л. Кандид-Б и терапия дерматозов, ассоциированных с грибковой и смешанной инфекцией // Мед. кафедра. — 2003. — № 3. — С. 71—75.
12. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. — М.: Триада-фарм, 2005. — 688 с.
13. Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Сологуб Л.В. та ін. «Теобон-димікоцид» — сучасний високоефективний антимікотик // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2016. — № 2 (61). — С. 91—93.
14. Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Сологуб Л.В. та ін. Засіб для місцевого лікування екземи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2016. — № 3 (62). — С. 79—82.
15. Суколин Г.И., Плахова К.И., Имаева Н.А., Суколина О.Г. Топические кортикостероиды в дерматологической практике // Мед. панорама. — 2006. — № 5.
16. Хлебникова А.Н. Рациональная терапия инфицированных дерматозов // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и косметология. — 2013. — № 3.— С. 22—27.
17. Шкарапута Л.Н., Доля Н.Н., Степаненко В.И. и др. Производные 3-тиолен-1,1-диоксида / Под ред. проф. Л.Н. Шкарапуты. — К.: Наук. думка, 2014. — 606 с.
18. Sator P.G., Schmidt 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. — 2003. — Vol. 48, N 11. — P. 352—358.

В.И. Степаненко[1], Л.Н. Шкарапута[2], Л.А. Наумова[1], Л.А. Тищенко[2], Л.А. Шевченко[2], Я.В. Цехмистер[1], В.П. Кухарь[2], В.А. Голиков[3]

[1] *Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев*

[2] *Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев*

[3] *ГП «Экспериментальный завод медицинских препаратов Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины», Киев*

Применение композиции «Теобона-дитиомикоцида» с гентамицином для местного лечения некоторых дерматозов, осложненных грибковой или бактериальной микрофлорой

Цель работы — усовершенствование местной терапии некоторых дерматозов, осложненных бактериальной или грибковой инфекцией, путем применения нового топического средства, в частности композиции «Теобона-дитиомикоцида» с гентамицином.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 43 больных с дерматозами, осложненными грибковой или бактериальной инфекцией, в возрасте от 18 до 55 лет. У 13 пациентов было диагностировано инфекционную экзему, у 23 — дерматомикоз стоп (интертригинозная или дисгидротическая форма), у 7 — розацеа (папуло-пустулезная форма).

Результаты и обсуждение. Композиция «Теобона-дитиомикоцида» с гентамицином эффективна при местном лечении некоторых дерматозов, осложненных бактериальной инфекцией, в частности инфекционной экземы, дерматомикоза стоп (дисгидротическая форма) и розацеа. Доказана терапевтическая эффективность, отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость этого препарата, что указывает на целесообразность его применения как альтернативного средства для местного лечения дерматозов, осложненных бактериальной или грибковой инфекцией.

Выводы. Композиция «Теобона-дитиомикоцида» с гентамицином является эффективным альтернативным средством для местного лечения дерматозов, осложненных бактериальной или грибковой инфекцией.

Ключевые слова: «Теобон-дитиомикоцид», гентамицин, топическое лекарственное средство, осложненные дерматозы.

V.I. Stepanenko[1], L.M. Shkaraputa[2], L.O. Naumova[1], L.O. Tyshchenko[2], L.A. Shevchenko[2], Ya.V. Tsekhmister[1], V.P. Kukhar[2], V.A. Golikov[3]

[1] *O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*
[2] *Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv*
[3] *SE «Experimental Plant of Medical Preparations of Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine», Kyiv*

The use of composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamicin for topical treatment of dermatoses complicated by fungal or bacterial microflora

Objective — to improve topical treatment of dermatoses complicated with bacterial or fungal infections by applying a new topical treatment, particularly, the composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamycin.

Materials and methods. We observed 43 patients with dermatoses complicated by fungal or bacterial infection, aged 18 to 55 years. 13 patients were diagnosed with infectious eczema, 23 — with dermatomycosis of the feet (intertrigo or dyshidrotic form), 7 – with rosacea (papulopustular form).

Results and discussion. The composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamicin is effective for topical treatment of certain dermatoses complicated with bacterial infection, particularly, infectious eczema, dermatomycosis of the feet (dyshidrotic form), rosacea. Therapeutic efficacy, absence of side effects and good tolerability of this drug were proved, which indicates the expediency of its use as an alternative for topical treatment of dermatoses complicated with bacterial or fungal infection.

Conclusions. The composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamicin is an effective alternative for topical treatment of dermatoses complicated with bacterial or fungal infections.

Key words: «Teobon-dithiomycocide», gentamicin, topical drug, complicated dermatoses.

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, корп. 2
Тел. (044) 287-30-34. E-mail: dvk2 @ukr.net

Шкарапута Леонід Миколайович, д. техн. н., проф., зав. відділу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Наумова Людмила Олександрівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Тищенко Людмила Олександрівна, к. хім. н., ст. наук. співр. Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Шевченко Людмила Анатоліївна, мол. наук. співр. Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Цехмістер Ярослав Володимирович, д. пед. н., проф. кафедри медичної і біологічної фізики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Кухар Валерій Павлович, д. хім. н., акад. НАН України, почесний директор Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Голіков Валерій Анатолійович, генеральний директор ДП «Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України»

УДК [616.53-002+616.53-002.282]-036.17-085.356+615.356 ISSN 1727-5741

Л.Я. Федорич
Українська військово-медична академія, Київ

Досвід терапії хворих з резистентними та тяжкими формами акне та розацеа з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE

Мета роботи — висвітлення досвіду терапії хворих з резистентними та тяжкими формами акне та розацеа з використанням індивідуальних доз системного ізотретиноїну LIDOSE.

Матеріали та методи. У 2015—2017 рр. під спостереженням перебувало 35 хворих з резистентними та тяжкими клінічними формами акне та розацеа, яких лікували ізотретиноїном LIDOSE.

Результати та обговорення. Позитивний ефект від терапії ізотретиноїном LIDOSE зареєстровано в усіх 35 пацієнтів. Для лікування хворих з тяжкими клінічними формами акне та розацеа застосовано спеціальну схему лікування з використанням підвищених доз ізотретиноїну LIDOSE, згідно з якою препарат призначають на короткий термін у дозі 1мг/кг на добу з поступовим зменшенням дози до мінімальної. При цьому обов'язковим є досягнення максимальної курсової дози ізотретиноїну LIDOSE 120 мг/кг за весь період лікування, що зазвичай становить 5—6 міс.

Висновки. Виходячи з власного досвіду, системний ізотретиноїн за технологією LIDOSE є високоефективним препаратом для лікування тяжких клінічних форм розацеа, акне середнього, тяжкого та дуже тяжкого ступеня, а також резистентних до лікування форм цього захворювання. Для лікування таких пацієнтів запропоновано та застосовано спеціальну схему лікування з використанням підвищених доз ізотретиноїну LIDOSE.

Ключові слова

Акне, розацеа, лікування, ізотретиноїн LIDOSE.

Акне та розацеа — поширені в усьому світі захворювання шкіри, що уражають переважно ділянку обличчя. Ці захворювання мають різне походження, однак характеризуються низкою подібних ознак, зокрема: схожістю локалізації, подібністю поліморфізму морфологічних елементів висипів у ділянках запального процесу, хронічним перебігом, високою резистентністю до лікування, поступовим виникненням косметичних вад різного ступеня виразності, впливом на психосоматичний стан хворих на ці дерматози людей [1]. На сьогодні, у звязку зі збільшенням кількості спеціалістів естетичної медицини у нашій країні, пацієнт зі скаргами на висипання на шкірі обличчя або спини звертається насамперед до косметолога. Пройшовши доволі довгий шлях різноманітних «лікувальних» процедур — доглядів за проблемною шкірою, пілінгів, апаратного лікування, пацієнт, по-перше, залишається без вірного діагнозу, а по-друге — без відповідного стандартизованого лікування. Тому, на жаль, на наш погляд, кількість пацієнтів з середньою, тяжкою та резистентними формами захворювання продовжує збільшуватися. Але такі пацієнти звертаються до кваліфікованого дерматолога вже після кількох років лікування, маючи сумнівні результати, рецидиви та зміну легких форм на більш тяжкі, з наявністю виразних елементів постакне. Крім того, серед пацієнтів дерматолога поширюються скарги не тільки на висипи на шкірі, а ще й на певні дисморфічні прояви цього захворювання. Що, на наш погляд, необхідно відстежувати при зборі первинного анамнезу та при наявності ознак тривожних розладів, іпохондрії з приводу свого захворювання або несприйняття своєї зовнішності, незважаючи на ступінь тяжкості захворювання. Отже, необхідно пам'ятати, що ознаки дисморфофобії (яка може призвести і до суїцидальних проявів) можна виявити вже при першому спілкуванні з пацієнтом, та при певних скаргах на порушення якості життя та само-

сприйняття своєї зовнішності необхідно сумісне ведення пацієнта з медичним психологом або психіатром. У своїй практиці ми використовуємо для анкетування одну з багаточисельних методик попереднього опитування пацієнтів — шкалу HAD (Hospital Anxiety Depression) — доступний та швидкий метод скринінгу для оцінки тривожності та депресії у госпітальних та амбулаторних умовах.

Акне є одним із найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих захворювань шкіри, що, за даними різних авторів, виявляється у 70—80 % осіб підліткового та юнацького віку. Акне посідає перше місце в структурі косметологічної патології та третє — за частотою звернення хворих до дерматологічних закладів. При цьому захворювання часто має тяжкий клінічний перебіг з формуванням нодуло-кістозних або стійких папуло-пустульозних висипань [8]. У США, наприклад, кожного року хворіють на акне 17 млн, з них — 75—95 % підлітків. Акне вражає до 54 % жінок після 18 років. До 44 років акне та акнеформні дерматози розвиваються у 12 % жінок та у 3 % чоловіків [10].

Розацеа також має хронічно-рецидивуючий перебіг і характеризується певною стадійністю свого розвитку. Походження розацеа остаточно не вивчено, але з'ясовано провідну роль зміни тонусу поверхневих судин шкіри в результаті дії різноманітних як ендогенних, так і екзогенних факторів у їх виникненні. Клінічно це захворювання виявляється первинною гіперемією обличчя, набряклими папулами, телеангіектазіями на тлі гіперплазії сальних залоз та подальшим ураженням сполучної тканини уражених ділянок. Розацеа зустрічається серед представників усіх рас та народностей, але частіше за інших на цей дерматоз хворіють переважно жінки зі світлою шкірою. Початок захворювання відбувається зазвичай у період між 20 та 30 роками, поступово набуваючи найбільш виразних ознак у 40—50 років, особливо на тлі будь-якої ендокринологічної патології або хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Цей дерматоз є широко розповсюдженим і складає до 5 % дерматологічних діагнозів, маючи широке розповсюдження і на території нашої країни зокрема, враховуючи переважання населення з I та II фототипом [9].

Сучасна терапія як акне, так і розацеа, грунтується на гіпотезах етіології і патогенезу цих дерматозів. При цьому важливою є раціональність саме етапного їх лікування, що визначається особливостями клінічної картини ураження та наявністю ускладнень у кожному конкретному клінічному випадку. Для лікування хворих на акне та розацеа використовується досить велика кількість різноманітних медичних заходів. Доцільність використання кожного з них вирішується індивідуально, залежно від виявлення тих чи інших домінуючих факторів впливу, які мають, відповідно, ендогенне та/або екзогенне походження [1]. До екзогенних факторів, що мають істотне значення при цих захворюваннях, належать: аліментарні, метеорологічні впливи, індивідуальні особливості способу життя, наявність вогнищ супутнього ураження бактеріального та паразитарного генезу. Серед останніх у наш час найбільш вивченими є вплив на перебіг акне кліщів *Demodex folliculorum* та бактерій *Helicobacter pylori*, що уражають шлунок та дванадцятипалу кишку; розмноження *Propionibacterium acnes* на поверхні шкіри та у волосяних фолікулах та запальна реакція навколишніх тканин [4]. Серед ендогенних факторів впливу на розвиток як акне, так і розацеа визначають розлади ендокринної (насамперед рівня статевих та гормонів щитовидної залози), імунної, нервової, судинної систем, наявність патології гемостазу, гіперфункція та гіперсекреція сальних залоз [9].

Аналіз сучасних наукових гіпотез етіопатогенезу, розвитку, а також перебігу акне та розацеа вказують на доцільність комплексного індивідуалізованого підходу до лікування обох цих дерматозів. Раціональна терапія хворих на акне та на розацеа має передбачати проведення подібних за своєю сутністю таких заходів: усунення або послаблення впливу негативних факторів довкілля та способу життя; лікування «фонових» захворювань — нормалізація стану систем функціонування організму (корекція гормонального стану на рівні показників гіпоталамо-гіпофізарної та статевої систем), санація вогнищ фокальної інфекції (мікробного, кліщового, глистового генезу); попередження стійкого розширення поверхневих судин шкіри уражених ділянок (розацеа) та підвищеного саловиділення (акне); усунення вторинного інфікування уражених ділянок; зміцнення загального та місцевого імунітету; запобігання розвитку явищ постакне — рубців, дисхромій та рецидивуючих застійних постзапальних елементів (акне), застійної еритеми, дисхромій, локального потовщення рогового шару епідермісу та розширення пор при обох патологіях [9].

Для визначення лікарської тактики щодо лікувальних заходів при акне та при розацеа враховується клінічна картина захворювання та дані анамнезу. Для успішного лікування тяжких та резистентних форм цих дерматозів у сучасній практиці з успіхом використовують системні

ретиноїди [2]. Призначають також антибіотики згідно зі стандартами лікування або з урахуванням чутливості до них виявленої патогенної мікрофлори [12]. Крім того, нормалізують процес травлення, призначають рослинну дієту, адаптогени, біостимулятори, антиандрогенні препарати та препарати цинку, ультрафіолетове опромінення, кріомасаж, лікувальні шампуні, коригують емоційну сферу хворих на акне [4—6].

Місцеве лікування акне призначається після встановлення ступеня його тяжкості та підбирається залежно від превалюючої клінічної картини. Безумовним лідером для місцевого лікування всіх ступенів тяжкості дерматозу, які діють практично на всі ланки патогенезу акне, залишаються топічні ретиноїди або їх фіксовані комбінації. Призначають також засоби «для домашнього догляду» за шкірою [9]. Для лікування постакне у випадку повного регресу запального процесу в період ремісії призначаються засоби для вирівнювання шкірного рельєфу, постраждалого внаслідок рубцевих змін, дисхромії шкіри тощо. Використовуються з цією метою мікродермабразія, хімічні пілінги з альфа-гідроксикислотами, саліциловою, піровиноградною, трихлороцтовою кислотою, ретинолом, а також лазеротерапія [1].

Найбільш ефективним засобом для лікування акне середнього, тяжкого та дуже тяжкого ступенів тяжкості в наш час є системний ізотретиноїн — стереоізомер трансретинової кислоти (третиноїну). Точний механізм дії ізотретиноїну до кінця не з'ясовано, але встановлено, що поліпшення в клінічному перебігу тяжких форм акне асоціюються з пригніченням активності сальних залоз. Окрім цього, доведено, що ізотретиноїн чинить протизапальну дію на рівні дерми, інгібує проліферацію себоцитів [7].

Показаннями для прийому ізотретиноїну є: акне, що не піддається іншим методам лікування (системне призначення антибіотиків і місцеве лікування); акне, що супроводжується тяжкою депресією або дисморфофобією (ступінь тяжкості враховується при цьому вторинно); акне зі схильністю до формування рубців; нодулокістозне акне у дорослих; атипові акне (за типом піодермії обличчя), тяжкі клінічні форми розацеа. Протипоказаннями є підвищена чутливість до ізотретиноїну, печінкова та ниркова недостатність, гіпервітаміноз А, виражена гіперліпідемія, вік до 12 років, період вагітності і годування груддю [3].

На сучасному етапі найбільш актуальним препаратом ізотретиноїну на теренах нашої держави є «Акнетін», представлений фармацевтичною компанією «Ядран-Галенська лабораторія д. д.» (Хорватія). Цей препарат виробляється відповідно до світових стандартів якості GMP, причому використовується новітня технологія LIDOSE, завдяки якій підвищується біодоступність препарату, і, відповідно, зменшується його доза. «Акнетін» призначають дорослим та дітям від 12 років, розпочинаючи з дози 0,4 мг/кг на добу. Для більшості пацієнтів доза становить від 0,4 до 0,8 мг/кг на добу. Максимальну добову дозу 1 мг/кг можна призначати лише протягом обмеженого часу. Зазвичай курс лікування триває від 20 до 24 тиж [3].

Лікування акне та тяжких клінічних форм розацеа ізотретиноїном LIDOSE дає зазвичай виразний стійкий результат. Різниця у добовій та курсовій дозі препарату, що передбачена виробником, дає при цьому різні методологічні терапевтичні підходи, які і до сьогодні залишаються предметом фахового обговорення. Крім того, останнім часом було помічено збільшення кількості випадків резистентності хворих на акне та тяжкі клінічні форми розацеа або отримання нестійкого результату (у хворих на тяжкі клінічні форми захворювання) у зв'язку з неправильним застосуванням препарату [8]. Таким чином, існує необхідність аналізувати різні методологічні терапевтичні підходи при лікуванні акне з використанням системних ретиноїдів у межах їх добових та курсових доз. Водночас постала проблема розробки ефективних схем лікування акне, зокрема його резистентних та тяжких клінічних форм, з використанням ізотретиноїну LIDOSE, що мають деякі відмінності від рекомендацій виробника.

Метою цієї роботи було висвітлення досвіду терапії хворих на резистентні та тяжкі форми акне та розацеа з використанням ізотретиноїну LIDOSE.

Матеріали та методи

У 2015—2017 рр. під спостереженням перебувало 35 хворих: з них 22 на акне та 13 на розацеа, які отримували лікування препаратом «Акнетін». Досліджувані пацієнти проходили курс лікування в амбулаторних умовах. Вони мали середньотяжкий та тяжкий ступінь захворювання або резистентність до попереднього лікування протягом 12—18 міс. Жінок серед усіх пацієнтів було 20 (57,14 %), чоловіків — 15 (42,85 %) осіб. Вік пацієнтів коливався від 18 до 35 років (середній вік становив (20 ± 1,7) року). 5 (22,7 %) пацієнтів з акне, з яких було 3 (13,63 %) жінок та 2 (9 %) чоловіків, мали легкий ступінь тяжкості з попередніми 2—3 невдалими курсами комбінованого лікування дерматозу протягом 1—2 років, 8 (36,3 %) пацієнтів мали середній ступінь тяж-

кості акне (рис. 1А), 6 — (27,2 %) — тяжкий (рис. 2А, 2Б) та 3 — (13,6 %) дуже тяжкий (рис. 5А). Тривалість захворювання серед усіх пацієнтів у 20 (57,1) осіб складала від 2 до 6 років, у 15 (32,9 %) — більше 6 років. 11 пацієнтів з акне мали поєднане ураження шкіри обличчя та верхньої половини тулуба (рис. 2А, 5А), 7 з них були чоловіки.

Серед пацієнтів з розацеа 11 (84,6 %) (рис. 3А, 3Б, 3В) мали папуло-пустульозну стадію захворювання, 2 (15,38 %) — інфільтративно-продуктивну з формуванням ринофіми (рис. 4А, 4Б, 4В), метафіми, гнатофіми.

Перед початком лікування всі пацієнти-жінки підписували інформаційну згоду на проведення лікування, в якій були попереджені про абсолютну тератогенність «Акнетіну» і необхідність застосування подвійного методу контрацепції на весь період лікування та 2 міс після закінчення прийому цього препарату.

Кожному пацієнтові було проведено біохімічні аналізи крові, в яких досліджувались показники білірубіну та його фракцій, АсТ, АлТ, лужної фосфатази, тригліцеридів та холестерину. В дослідну групу були відібрані лише ті пацієнти, які мали нормальні значення «печінкових» показників. Обов'язково проводився моніторинг ліпідного профілю та печінкових показників не менше 1 разу на 3—4 тиж, особливо у період підвищення дози ізотретиноїну, але під час усього курсу лікування. Крім того, кожен пацієнт мав вести харчовий щоденник для контролю відхилень у рекомендованому під час лікування харчуванні.

Лікування жінок починали на 2—3 дні менструального циклу та за умови демонстрації від'ємного тесту на вагітність на початку лікування та щомісяця під час відповідної терапії. Оцінка результатів лікування проводилась за допомогою візуальної оцінки динаміки клінічної картини (фотодокументація) та зі слів пацієнтів, що перебували під спостереженням.

Пацієнти отримували базове лікування, що передбачало прийом препарату «Акнетін» у стандартній дозі 8 або 16 мг, що еквівалентно, відповідно, 10 або 20 мг звичайного ізотретиноїну. Курс лікування для пацієнтів з розташуванням елементів тільки на шкірі обличчя та з поєднаним ураженням зони обличчя, передньої поверхні грудної клітки та спини відрізнявся.

Добова доза «Акнетіну» для пацієнтів із локалізацією висипів тільки на шкірі обличчя становила 0,4—0,5 мг на 1 кг маси у перший місяць прийому з поступовим підвищенням дози у наступних 4—7 тиж. Максимальна доза 0,8 мг на 1 кг призначалась пацієнтам протягом 2—3 тиж з подальшим поступовим зниженням дози до мінімальної (0,4 мг на 1 кг) у наступний період, що тривав 4—6 тиж. Курсова доза для всіх пацієнтів складала 100—120 мг на 1 кг, враховуючи прийом протягом щонайменше 6 міс, залежно від ступеня тяжкості, швидкості регресу поверхневих та глибоких пустул, розрішення нодуло-кістозних елементів, схильності до утворення рубців, фототипу шкіри та схильності до постзапальних гіперпігментацій, наявності супутньої соматичної патології. Пацієнти з ураженнями піло-себоцейного комплексу на шкірі обличчя, верхньої половини грудної клітки та спини (рис. 2А, 5А) у зв'язку з анатомічними особливостями цієї зони та більш тривалим строком настання стійкого регресу запальних елементів та відсутності появи нових, протягом 2—3 тиж у середині лікування отримували максимальну добову дозу (1 мг на 1 кг маси тіла) з подальшим поступовим, протягом 4—5 тиж зниженням до мінімальної дози (0,4 мг на 1 кг). Обов'язкова курсова доза для таких пацієнтів складала 120 мг на 1 кг маси тіла.

Усім пацієнтам призначалися зволожуючі краплі для очей, зволожуючі захисні креми для обличчя та тіла з поміткою «для чутливої шкіри», обов'язкове нанесення сонцезахисних кремів із комбінованими фільтрами (але обов'язковим компонентом — диоксид титану, фактор захисту 30—50) або тільки з фізичними фільтрами для пацієнтів з розацеа та при наявності «ретиноїдного» дерматиту незалежно від пори року з першого дня прийому препарату.

Результати та обговорення

У 10 (28,57 %) пацієнтів на третьому-четвертому тижні терапії з'явилося загострення захворювання у вигляді появи поодиноких пустульозних елементів, які регресували самостійно і не потребували додаткової корекції. У 1 (2,9 %) пацієнта з дуже тяжкою формою акне відбулося значне загострення, що призвело до призначення антибіотика з групи макролідів. На 3—4 міс лікування у 30 % пацієнтів відбувалися різноманітні відхилення у біохімічних показниках — насамперед незначне підвищення рівнів білірубіну за рахунок його прямої фракції, тригліцеридів та холестерину. Дані відхилення легко корегувалися за рахунок обмежувальної дієти (після аналізу харчового щоденника) та призначення сорбентів, у одного пацієнта з інфільтративно-продуктивною стадією розацеа була проведена корекція дози «Актетіну» в бік її зменшення.

У всіх пацієнтів основної групи на 5—6 тиж лікування спостерігалось значне зменшення сальності шкіри, кількості запальних елементів та їх збліднення. На 2—3 міс лікування у 70 %

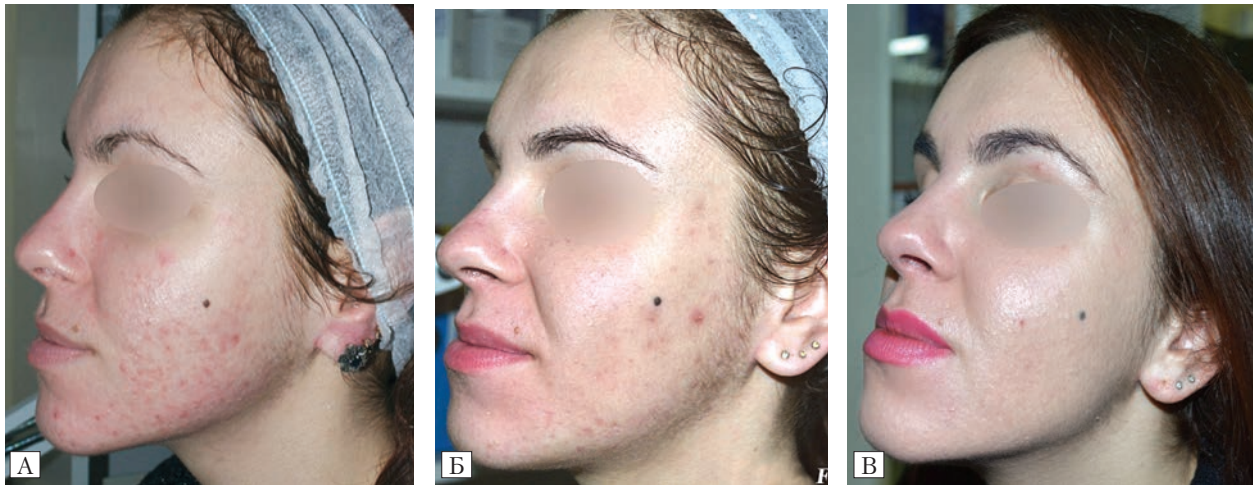


Рис. 1. **Пацієнтка К., 21 рік. Акне, середній ступінь тяжкості**
А — до лікування препаратом «Акнетін»; Б — на 3-му місяці лікування; В — через 6 міс після лікування

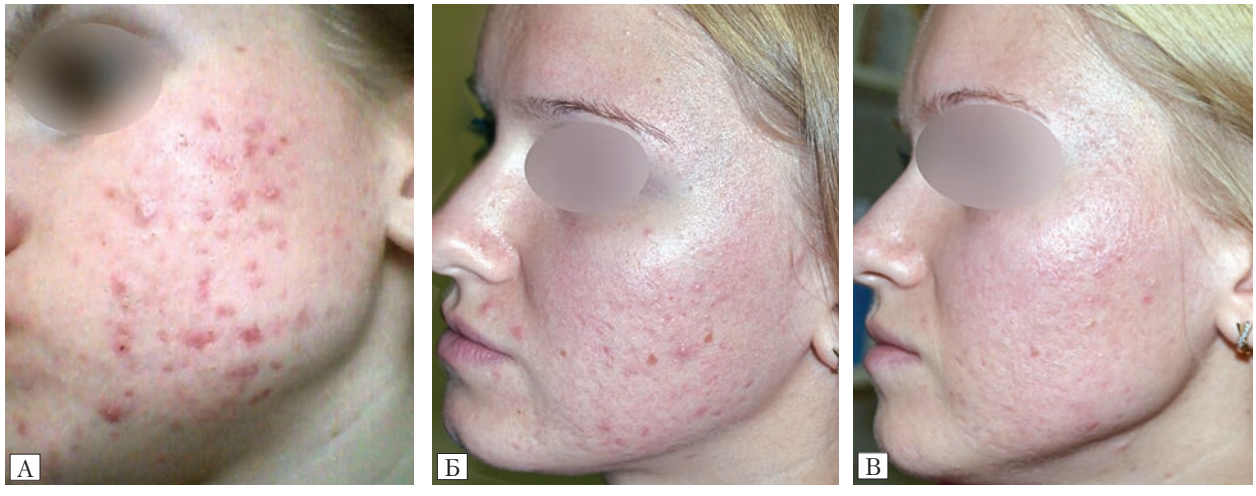


Рис. 2. **Пацієнтка А., 20 років. Акне, тяжкий ступінь тяжкості**
А — до лікування препаратом «Акнетін»; Б — на 2-му місяці лікування; В — через 6 міс після лікування

пацієнтів відзначалась відсутність нових підсипань, значне поліпшення рельєфу, зменшення кількості елементів висипу (рис. 1Б, 2Б) на 50—70 % та поліпшення психоемоційного сприйняття своєї зовнішності та особистості. Третій місяць лікування практично всі пацієнти відзначали як «точку зворотного розвитку» дерматозу та повернення якостей, притаманних здоровій шкірі.

За час лікування у всіх пацієнтів спостерігався повний регрес запальних елементів (рис. 1В; 2В, 2Г; 3Г, 3Д, 3Е; 4Г, 4Д, 4Е; 5Б), відсутність підсипань протягом останніх 3 міс лікування, значне зменшення явищ постакне тощо.

Протягом лікування та 5—8 тиж після лікування у 33 (94 %) пацієнтів відзначалися явища ангулярного хейліту (рис. 3Г, 3Д, 3Е; 4Г, 4Д, 4Е), у 25 (71,4 %) — іритаційного дерматиту та у 35 (100 %) — ксерозу шкіри, що вдало нівелювалися призначенням місцевих спеціальних захисних пом'якшувальних засобів. Слід зазначити, що ні в одного з пацієнтів не спостерігалось явищ погіршення в психоемоційній сфері та розвитку депресій. Виникнення побічних ефектів від прийому «Акнетіну» було очікуваним, на початку лікування пацієнтів попередили про можливість їх появи, але переконливий терапевтичний ефект значною мірою переважав можливі ризики від призначеної терапії.

Після закінчення прийому препарату «Акнетін» пацієнти перебували під спостереженням протягом 6—18 міс. Було відмічено клінічне поліпшення об'єктивних ознак якості шкіри ще протягом 6 міс після припинення відповідного лікування, що виражалося у зменшенні товщини рогового шару епідермісу, нормалізації кольору

Рис. 3. **Пацієнтка Ю., 30 років. Розацеа, папуло-пустульозна стадія**
А, Б, В — до лікування препаратом «Акнетін»; Г, Д, Е — через 2 міс після лікування

шкіри із сіруватого до тілесно-рожевого, зменшенні розміру пор шкіри, практично повному усуненні вогнищ дисхромій, зменшенні та зплощенні гіпертрофічних рубців, тобто вирівнюванні рельєфу шкіри. У пацієнта з дуже тяжкою формою відбулося повне розсмоктування гіпертрофічного рубця протягом 12 міс після лікування без проведення будь-яких додаткових косметологічних маніпуляцій.

Підсумовуючи клінічні результати комплексної терапії хворих на акне, слід зазначити, що позитивний ефект від терапії, яка проводилась, було зареєстровано у всіх без винятку пацієнтів, які перебували під спостереженням. Рецидив захворювання при спостереженні протягом року після закінчення прийому «Акнетіну» було зареєстровано всього у 1 пацієнтки (2,85 %). Прийом «Акнетіну» викликає певну кількість побічних ефектів, навіть за умови застосування попереджувальних медико-косметичних заходів. Останні здатні попередити та зменшити їх виразність. Проте виникнення побічних ефектів від «Акнетіну» є прогнозованим, а очікуваний (виправданий) терапевтичний ефект значною мірою переважає можливі ризики від призначеної терапії.

Клінічний випадок № 1. *Пацієнт К.*, 19 років, звернувся зі скаргами на висипання на шкірі обличчя протягом 4 років з періодичними загостреннями, які супроводжувались появленням спорадичних почервонінь, що посилювались при хвилюванні.

При огляді на шкірі щік, носогубного трикутника виявляються комедони в достатній кількості, 5 запальних папул та 3 пустули, поодинокі вогнища постзапальної пігментації. Нодуло-кистозні елементи, рубці не виявлені.

Діагноз — акне, легкий ступінь тяжкості. Рекомендовано місцеве лікування згідно зі стандартами лікування акне, консультація гастроентеролога.

Але на подальших консультаціях пацієнт розповів, що наявність поодиноких запальних елементів на шкірі обличчя приносять значне зни-

Рис. 4. **Пацієнт О., 29 років. Розацеа. Інфільтративно-продуктивна стадія з формуванням ринофіми**
А, Б, В — до лікування препаратом «Акнетін»; Г, Д, Е — через 2 міс після лікування

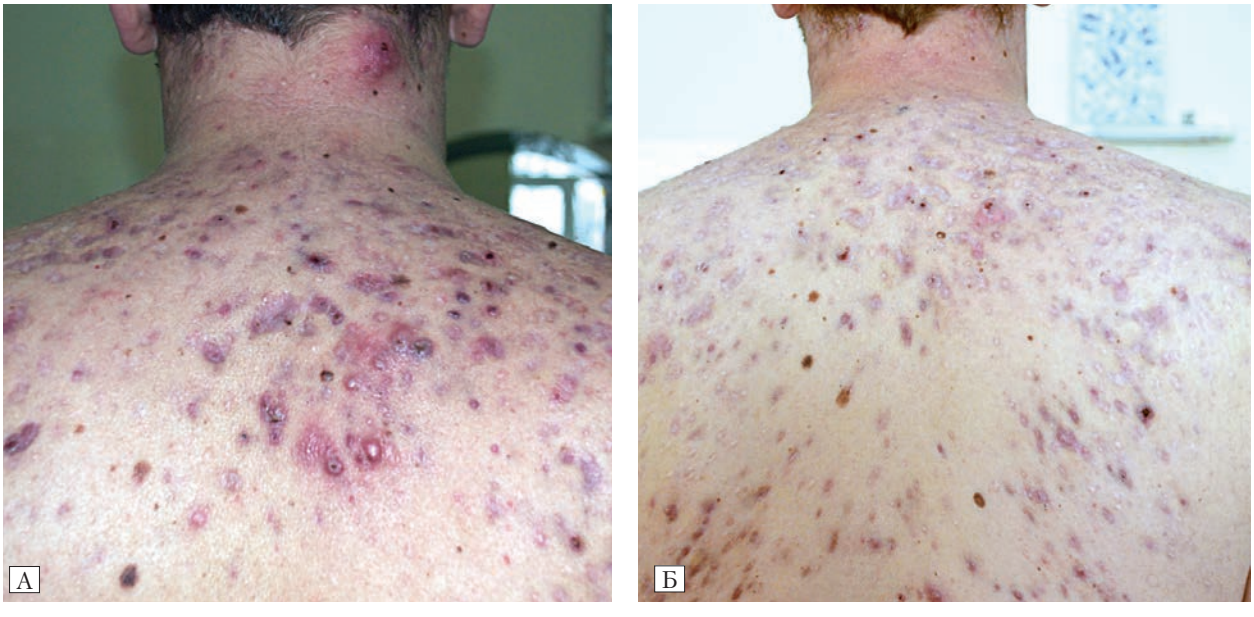


Рис. 5. **Пацієнт О., 25 років. Акне, дуже тяжкий ступінь тяжкості**
А — до лікування препаратом «Акнетін»; Б — через 9 міс після лікування

женння настрою, що змушує його уникати зустрічей з друзями, молодіжних заходів, відповідей на запитання вчителів на заняттях, а також виходити з вагона метро в «години пік». Причиною тому він вважав «пильну увагу з боку близьких, друзів, пасажирів вагона» до стану його шкіри. Що і призводить до пригнічення настрою, неперборному бажанню позбавитися висипань будь-яким шляхом, а іноді і до суїцидальних думок. Пацієнт був направлений до психіатра.

Діагноз: соціофобія.

Пацієнт пройшов курс тривалого психотерапевтичного лікування.

Пацієнту був призначений «Акнетін» у надмалій дозі 0,25 мг/кг на 5 міс.

Клінічний випадок № 2. *Пацієнт О.*, 29 років, звернувся зі скаргами на висипання на шкірі обличчя, грудної клітки, спини протягом 5 років.

При огляді на шкірі обличчя, грудної клітки, спини спостерігаються множинні запальні елементи у вигляді папул, пустул на тлі інфільтративно-продуктивних змін шкіри носа (рис. 4А, 4Б, 4В).

Діагноз: розацеа, інфільтративно-продуктивна стадія. Ринофіма.

Пацієнту було призначено лікування «Акнетіном» за стандартною схемою, але, враховуючи виразні спотворюючі елементи на шкірі носа, під час лікування нами було прийнято рішення про підвищення дози, від рекомендованої виробником, до 150 мг на кг маси на весь період лікуванння, що максимально посилило клінічний ефект від використання препарату. Це дало змогу перейти до подальшого хірургічного лікування з метою повного усунення косметичної вади (рис. 4Г, 4Д, 4Е).

Висновки

1. Системний ізотретиноїн за технологією LIDOSE є високоефективним препаратом для лікування резистентних та тяжких клінічних форм розацеа та акне.

2. Для лікування пацієнтів з резистентними та тяжкими клінічними формами розацеа, акне середнього, тяжкого та дуже тяжкого ступеня, а також резистентних до лікування форм цього захворювання запропоновано та застосовано спеціальну схему лікування з використанням підвищених доз ізотретиноїну LIDOSE, згідно з якою препарат під час стандартного лікування призначається на короткий термін у дозі 1 мг на 1 кг маси на добу з поступовим зменшенням добової дози до мінімального значення. При цьому обов'язковим є досягнення максимальної курсової дози ізотретиноїну LIDOSE 120 мг на кг маси тіла.

Список літератури

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые— М.: Мед. книга.— НГМА, 2003.— 160 с.
2. Волкова Е.Н., Есимбиева М.Л., Ландышева К.А. и др. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения // Клин. дерматол. и венерол.— № 1.— 2011.— С. 59—63.
3. Дорджиева О.В., Каратаева Н.Н., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Опыт применения изотретиноина в комплексной терапии акне у женщин // Клин. дерматол. и венерол.— 2011.— № 2.— С. 66—168.
4. Клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. А.А. Кубановой.— М.: Рос. общество дерматовенерологов, 2010.— 21 с.
5. Клименко А.В., Степаненко В.І. Діагностика та диференційна діагностика демодикозу, розацеа і вугрової хвороби (акне) на засадах доказової медицини з урахуванням аналізу результатів лабораторних тестів на наявність кліщів-демодицид та прикметних клінічних симптомокомплексів, притаманних цим дерматозам. Повідомлення 2 // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 2 (33).— С. 75—85.
6. Монахов С.А. Рациональная терапия акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2016.— № 3 (62).— С. 70—78.
7. Мохаммад С., Кузина З.А., Волошин Р.Н. Препараты изотретиноина в комплексном лечении вульгарных угрей // Клин. дерматол. и венерол.— 2011.— № 4.— С. 64—67.
8. Свирид-Дзядикевич О.С. Вугрова хвороба: сучасні погляди на патогенез і лікування та визначення напрямів підвищення ефективності терапії // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2016.— № 4 (63).— С. 41—49.
9. Сизон О.О. та ін. Нові можливості зовнішнього лікування та косметологічного догляду у хворих з акне і акнеформними дерматозами // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2017.— № 1 (64).— С. 77—86.
10. Cosmetics Design-Europe.com. Developing markets still head growth in global cosmetics and toiletries market. Accessed August 21, 2007.
11. Del Rosso J.Q., Kim G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris // Dermatol. Clin.— 2009.— Vol. 27 (1).— P. 33—42.
12. Graber E.M. Acne therapy. Introduction // Semin. Cutan. Med. Surg.— 2008.— Vol. 27 (3).— P. 169.
13. Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris // Semin. Cutan. Med. Surg.— 2008.— Vol. 27 (3).— P. 183—187.

Л.Я. Федорич

Украинская военно-медицинская академия, Киев

Опыт терапии больных с резистентными и тяжелыми формами акне и розацеа с использованием системного изотретиноина LIDOSE

Цель работы — освещение опыта терапии больных с резистентными и тяжелыми формами акне и розацеа с использованием индивидуальных доз системного изотретиноина LIDOSE.

Материалы и методы. В 2015—2017 гг. под наблюдением находилось 35 больных с резистентными и тяжелыми клиническими формами акне и розацеа, получавших лечение изотретиноином LIDOSE.

Результаты и обсуждение. Положительный эффект от терапии изотретиноином LIDOSE был зарегистрирован у всех 35 пациентов. Для лечения пациентов с тяжелыми клиническими формами акне и розацеа применена специальная схема лечения с использованием повышенных доз изотретиноина LIDOSE, согласно которой препарат назначается на короткий срок в дозе 1 мг/кг в сутки с постепенным уменьшением дозы до минимальной. При этом обязательным является достижение максимальной курсовой дозы изотретиноина LIDOSE 120 мг/кг за весь период лечения, что, как правило, составляет 5—6 мес.

Выводы. Исходя из собственного опыта, системный изотретиноин по технологии LIDOSE является высокоэффективным препаратом для лечения тяжелых клинических форм розацеа, акне средней, тяжелой и очень тяжелой степени, а также резистентных к лечению форм этого заболевания. Для лечения таких пациентов предложена и применена специальная схема лечения с использованием повышенных доз изотретиноина LIDOSE.

Ключевые слова: акне, розацеа, лечение, изотретиноин LIDOSE.

L.Ya. Fedorych

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

Experience of therapy of patients with resistant and heavy forms of acne and rosacea with the use of the systemic LIDOSE isotretinoin

Objective — to highlight the experience of therapy of patients with resistant and severe forms of acne and rosacea using individual doses of systemic LIDOSE isotretinoin.

Materials and methods. In the period of 2015—2017 we observed 35 patients with resistant and severe clinical forms of acne and rosacea treated with LIDOSE isotretinoin.

Results and discussion. Positive effect of LIDOSE isotretinoin therapy was registered in all 35 patients. To treat patients with severe clinical forms of acne and rosacea, a special treatment regimen using increased doses of LIDOSE isotretinoin has been proposed and applied, according to which the drug is prescribed for a short period of time at a dose of 1 mg per kg of body weight per day, with a gradual decrease in the daily dose to a minimum value. At the same time, it is mandatory to achieve the maximum LIDOSE isotretinoin dose of 120 mg per kg of body weight for the entire period of treatment, which usually takes 5—6 months.

Conclusions. Based on our own experience, systemic LIDOSE isotretinoin technology is a highly effective treatment for severe clinical forms of rosacea, acne of medium, severe and very severe degrees as also treatmentresistant forms of the disease. For treatment of these patients we suggested and applied a special treatment regimen using high doses of LIDOSE isotretinoin.

Key words: acne, rosacea, treatment, LIDOSE isotretinoin. ❐

Дані про автора:

Федорич Людмила Ярославівна, к. мед. н., доц. курсу дерматології та венерології Української військово-медичної академії
03049, м. Київ, вул. Курська, 13-А
E-mail: madison@email.ua

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

УДК 616.5-002.828:611.91 ISSN 1727-5741

Ж.В. Корольова, В.М. Боровиков
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Досвід лікування мікозів волосяної частини голови

За даними ВООЗ, дерматомікози уражають до 20 % населення світу. Мікроспорія належить до найпоширеніших дерматофітів, посідаючи друге місце після мікозів стоп і кистей. Поразка волосистої частини голови є безумовним показанням для системної терапії мікозів. Лікарю непросто вибрати високоефективний і безпечний антимікотик. На зміну гризеофульвіну приходять нові фунгіцидні препарати. З цих позицій перевагу слід надавати препаратам тербінафіну, що володіє високою фунгіцидною активністю щодо дерматофітів і високою безпекою. Мета роботи — підвищити ефективність лікування мікозів волосистої частини голови. Основну увагу приділено використанню в схемі лікування таблетованої форми препарату «Мікофін». Препарат «Мікофін» при лікуванні мікозів волосистої частини голови показав високу ефективність за рахунок фунгіцидної дії щодо збудника і дерматотропності, а також продемонстрував високий комплаєнс завдяки зручній схемі прийому (1 раз на добу) і ефективності незалежно від складу їжі. Показана висока клінічна ефективність «Мікофіну», що дає змогу рекомендувати препарат для лікування мікозів волосистої частини голови.

Ключові слова

Мікоз волосяної частини голови, підлітки, системне лікування, тербінафін.

Трихомікоз — хвороба, зумовлена ураженням волосся дерматоміцетами. Поширена у різних кліматичних зонах і континентах і не має тенденції до зниження захворюваності [3]. За даними ВООЗ, дерматофітії уражують до 20 % населення світу [1, 5]. У останні роки різко зросла і має тенденцію до підвищення захворюваність на трихомікози, причому офіційні статистичні дані не досить точно відбивають картину, бо часто фіксують лише культурально підтверджені випадки. Сприяють розвитку захворювання мікротравми, зниження захисних властивостей шкіри, підвищений вміст глюкози в крові і тканинах.

Основними збудниками трихомікозів є *Microsporum canis, Microsporum ferrugineum, Microsporum audonii, Trichophyton violaceum, Trichophyton verrucosum, Trichophyton Shoenleinii* [2]. Мікроспорія належить до найпоширеніших дерматофітій, посідаючи друге місце після мікозів стоп і кистей. У країнах Європи, зокрема й в Україні, переважно спостерігається зооантропонозна форма мікроспорії, що спричинена *Microsporum canis.* Мікроспорію вважають хворобою дитячого віку, однак в останні роки зросла частота ураження цим мікозом дорослих, причому не тільки з традиційної для осіб старшого віку локалізацією на гладенькій шкірі, із залученням у процес пушкового волосся, а й на волосяній частині голови [6, 8]. Здатність дерматофітів уражати волосся зумовлює складність і тривалість лікування. Частота захворюваності має сезонні коливання, підвищуючись восени. За шляхом зараження виділяють антропофільну форму, коли джерелом інфекції є людина, і зоофільну, зумовлену контактом з інфікованими тваринами. У разі антропофільної форми зараження відбувається під час контакту з хворою людиною і її речами. Можлива передача в перукарнях, дитячих садках, інтернатах, школах. Інфікування зоофільною формою відбувається під час контактів із хворими тваринами, особливо небезпечні бездомні тварини. Виділяють поверхневі (мікроспорія волосяної частини голови, трихофітія) та глибокі (пустульозна і інфільтративно-нагнійна) форми трихомікозів. Окремо в групі трихомікозів виділяють фавус, який теж має поверхневу (пустульозну) і глибоку (інфільтративну) форми [2]. Результати досліджень свідчать про збільшення кількості багатоосередкових, атипових і ускладнених форм трихомікозів у дорослих, що пов'язано з пізньою діагностикою (від 2 тиж до 3 міс) і неадекватним лікуванням (гормональні креми, противірусні засоби,

примочки тощо). Виникнення захворювання у дорослих пов'язують із дестабілізацією центральної й вегетативної нервової системи, гормональним дисбалансом, порушенням імунітету, фокальною інфекцією і різною соматичною патологією [3].

Ураження волосяної частини голови є безумовним показанням для системної терапії мікозів. Найчастіше призначають гризеофульвін. Він засвідчив високу терапевтичну ефективність протягом багатьох років, але має й недоліки, а саме: потрібно запивати таблетки олією, приймати велику кількість таблеток за добу. До того ж гризеофульвін має лише фунгістатичну дію, водночас як препарати тербінафіну володіють також і фунгіцидним впливом. Тож на зміну гризеофульвіну приходять нові протимікотичні препарати. Лікареві непросто вибрати високоефективний і безпечний антимікотичний засіб широкого спектра протигрибкової активності. З цих позицій перевагу слід надавати препаратам тербінафіну, що володіють високою активністю проти дерматофітів, плісневих, дріжджоподібних та деяких видів диморфних грибів за вдалого поєднання переносності і безпеки [1, 7, 8].

Тербінафін — антимікотичний засіб групи аліламінів, який має пряму фунгіцидну дію, пригнічує фермент скваленепоксидазу, яка каталізує один із ранніх етапів синтезу ергостерину клітинами гриба, що призводить до внутрішньоклітинного нагромадження сквалену і подальшої загибелі клітини гриба. Цей фермент у грибів у 10 000 разів чутливіший, ніж у людини, чим пояснюється дивовижна вибірковість і специфічність дії препаратів тербінафіну відносно грибів [4]. Цей фермент не належить до системи цитохрому P_{450}. У разі прийому всередину тербінафін нагромаджується в шкірі в концентраціях, що забезпечують фунгіцидну дію. Їжа помірно впливає на біодоступність тербінафіну, але не так сильно, щоб була потрібна корекція дози. Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові, швидко дифундує через дерму і концентрується в ліпофільному роговому шарі. Також виділяється зі шкірним жиром і досягає високих концентрацій в волосяних фолікулах, волоссі й шкірі. Тербінафін добре зарекомендував себе при трихофітії.

Ефективність тербінафіну та гризеофульвіну доведено в рандомізованому дослідженні за участі 134 дітей (середній вік 7,7 року) з мікозом волосяної частини голови (*tinea capitis*). Пацієнтів рандомізовано на групи: лікування тербінафіном 6, 8, 10 або 12 тиж з добовими дозами тербінафіну 62,5 мг у пацієнтів з масою тіла до 20 кг, 125 мг — 20—40 кг та 250 мг — понад 40 кг. Результати оцінювали через 4 тиж та наприкінці лікування. Клінічного вилікування досягнуто у 76 % пацієнтів, які отримували тербінафін протягом 6 тиж, у 80 % — 8 тиж, у 74 % — 10 тиж. При цьому тривалість лікування не мала значного впливу, натомість у пацієнтів, які отримували вищу за 4,5 мг/кг/добу дозу, засвідчено виразнішу відповідь [9].

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 30 підлітків (12 хлопчиків та 18 дівчаток), хворих на мікроспорію та трихофітію волосяної частини голови. Ураження характеризувалися формуванням запальних вогнищ блідо-рожевого кольору з чіткими межами, шкіра була гіперемійована, вкрита висівкоподібними лусочками сіруватого кольору. Волосся обламане на рівні 6—8 мм над шкірою, а в окремих випадках — на різному рівні. Під час люмінесцентного дослідження під лампою Вуда виявили яскраво-зелене світіння волосся у вогнищах.

При трихофітії волосяної частини голови спостерігалися численні ізольовані осередки до 2 см у діаметрі з чіткими межами неправильної форми та обламаним волоссям на висоті 2—3 мм над поверхнею шкіри й на її рівні, що призводило до появи так званих чорних цяток, або пеньків. По периферії вогнищ було дрібнопластинчате лущення, формувалися дрібні везикули і кірочки. Клінічний діагноз у всіх хворих підтверджено результатами мікроскопічного і культурального досліджень.

Усі пацієнти мали масу тіла 40 кг і більше, тому призначали «Мікофін» по 1 таблетці 250 мг/добу щодня протягом 20 діб. Якщо не було люмінесцентного світіння вогнищ та за триразового негативного результату мікоаналізу, продовжували призначати по 1 таблетці через добу протягом 2 тиж, а далі — по 1 таблетці двічі на тиждень протягом 2 тиж. У системній терапії, крім антимікотиків, застосовували гепатопротектори, а також препарати біотину, який є джерелом сірки, що бере участь у синтезі білка колагену і таким чином позитивно впливає на структуру шкіри та її придатків. Раз на добу обробляли вогнища 2 % розчином йоду та сірчаною маззю.

Результати та обговорення

Клінічного та мікологічного одужання досягнуто у всіх 30 хворих. Переносність препарату була хорошою, побічних ефектів не виникало. Після лікування хворі з'являлися на контрольні огляди, рецидивів мікозу волосяної частини голови не зауважено, на місцях попередніх уражень відновився ріст здорового волосся.

Висновки

Таким чином, препарат «Мікофін» під час лікування мікозів волосяної частини голови засвідчив високу ефективність за рахунок фунгіцидної дії відносно збудника та дерматотропності, а також високий комплаєнс завдяки зручному прийому (раз на добу) та ефективність незалежно від складу їжі. Критерії одужання: регрес клінічних виявів хвороби, негативні мікологічні аналізи в процесі лікування та під час контролю, а також негативне люмінесцентне світіння при мікроспорії. Препарат «Мікофін» може бути рекомендований до застосування в системній терапії мікроспорії та трихофітії волосяної частини голови.

Список літератури

1. Болотная Л.А. Роль тербинафина в терапии грибковых инфекций кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2012. — № 4. — С. 108—115.
2. Дерматология, венерология / Под ред. В.И. Степаненко. — К.: КИМ, 2012. — 904 с.
3. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В., Пятикоп И.А. Микроспория сегодня: эпидемиология, особенности клиники, диагностики, лечения // Журн. дерматол. та венерол. — 2003. — № 2 (20). — С. 43—47.
4. Кутасевич Я.Ф., Пятикоп И.А., Маштакова И.А. Новые возможности в наружной терапии грибковых поражений кожи // Дерматол. та венерол. — 2011. — № 4 (54). — С. 76—79.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей. — М.: Бином-пресс, 2003. — 440 с.
6. Яковлев А.Б. Современные концепции терапии микроспории и трихофитии // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2014. — № 6. — С. 22—29.
7. Chen S.C., Sorrell T.C. Newdrugs, olddrugs. Antifungalagents // Med. J. Austral. — 2007. — Vol. 187, N 7. — P. 404—409.
8. Gupta A.K. Dermatophytes: diagnosisandtreatment // J. Am. Acad. Dermatol. — 2006. — Vol. 54, N 6. — P. 1050—1055.
9. Lipozencic J., Skerlev M., Orofino-Costa R. et al. A randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study or oral terbinafine and open-label, high-dosegriseo fulvinin children withtinea capit is dueto Microsporum species // Br. J. Dermatol. — 2002. — N 146. — P. 816—8123.

Ж.В. Королева, В.М. Боровиков

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

Опыт лечения микозов волосистой части головы

По данным ВОЗ, дерматофитии поражают до 20 % населения мира. Микроспория относится к наиболее распространенным дерматофитиям, занимая второе место после микозов стоп и кистей. Поражение волосистой части головы является безусловным показанием для системной терапии микозов. Врачу непросто выбрать высокоэффективный и безопасный антимикотик. На смену гризеофульвину приходят новые фунгицидные препараты. С этих позиций предпочтение следует отдавать препаратам тербинафина, обладающим высокой фунгицидной активностью в отношении дерматофитов и высокой безопасностью. Цель работы — повысить эффективность лечения микозов волосистой части головы. Основное внимание уделено использованию в схеме лечения таблетированной формы препарата «Микофин». Препарат «Микофин» при лечении микозов волосистой части головы показал высокую эффективность за счет фунгицидного действия в отношении возбудителя и дерматотропности, а также продемонстрировал высокий комплаенс благодаря удобной схеме приема (раз в сутки) и эффективности независимо от состава пищи. Показана высокая клиническая эффективность «Микофина», что позволяет рекомендовать препарат для лечения микозов волосистой части головы.

Ключевые слова: микоз волосистой части головы, подростки, системное лечение, тербинафин.

Zh.V. Korolova, V.M. Borovykov

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

Experience of treatment of mycotic infections of the scalp

According to WHO, dermatomycoses affect up to 20% of the world population. Microsporia belongs to the most common dermatomycoses, ranking second only to fungal infections of the feet and hands. The defeat of the scalp is indication for the systemic treatment of mycoses. It is not easy for the doctor to choose a highly effective and safe antifungal agent. Griseofulvin is succeed by new fungicidal agents. From this perspective, preference should be given to terbinafine which has high fungicidal activity against dermatophytes and high safety. The aim of the work is to improve treatment of fungal infections of the scalp. The main attention is paid to the use of tableted «Mikofin» in the treatment scheme. «Mikofin» showed high efficiency in treatment of fungal infections of the scalp owing to fungicidal activity against the pathogen agent and dermatotropic property as also high compliance due to easy administration (once daily) and efficiency regardless of the food content. High clinical effectiveness was shown thus «Mikofin» can be recommended for use in treatment of mycotic infections of the scalp.

Key words: mycotic infections of the scalp, adolescents, systemic treatment, terbinafine. ❐

Дані про авторів:

Корольова Жаннета Валентинівна, д. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України 04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. Тел. (044) 413-53-52

Боровиков Вадим Михайлович, к. мед. н., ст. лаборант кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України

УДК 616.53-002-06+616-003.92-02-085.382+615.382 ISSN 1727-5741

Я.О. Сулік, О.С. Свирид-Дзядикевич
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Плазмотерапія (P-PRP-терапія): сучасний підхід до лікування атрофічних рубців постакне

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих із атрофічними рубцями постакне шляхом плазмотерапії (P-PRP-терапії).

Матеріали та методи. Проведено огляд та аналіз публікацій про метод P-PRP-терапії постакне. Власні дослідження включали лікування 11 хворих віком від 18 до 34 років із атрофічними рубцями постакне (8 жінок і 3 чоловіків). Курс P-PRP-терапії проводили натще з попереднім дотриманням дієти протягом 3 діб раз на 2 тиж тривалістю 2 міс. Підшкірно вводили 9—10 мл збагаченої тромбоцитами плазми.

Результати та обговорення. Застосування P-PRP-терапії у комплексному лікуванні атрофічних рубців постакне третього та четвертого ступенів дало змогу досягти помітного естетичного ефекту: зменшилася рельєфність шкіри в ділянках ураження на обличчі та пом'якшення рубців. Значно поліпшилися колір і текстура шкіри наприкінці першого місяця лікування. Після завершення курсу косметичні дефекти на шкірі обличчя достатньо легко замасковували за допомогою косметичних засобів.

Висновки. Встановлено досить високу терапевтичну і косметологічну ефективність та добру переносність плазмотерапії (P-PRP-терапії) у комплексному лікуванні атрофічних рубців постакне.

Ключові слова

Плазмотерапія (P-PRP-терапія), акне, атрофічні рубці, постакне.

Акне — мультифакторне поліморфне хронічне захворювання сальних залоз, що за поширеністю посідає провідне місце серед хронічних дерматозів. Діагностують у 60—80 % підлітків та юнаків. Досить високий також рівень захворюваності на акне людей зрілого й літнього віку.

Встановлено, що провідними чинниками розвитку акне є порушення складу та продукції шкірного сала, зміни гормонального й імунного статусу організму, порушення кератинізації фолікулярного каналу, інтенсивна колонізація проток сальних залоз *Propionbacterium acnes*, розвиток запальної реакції у перифолікулярних ділянках і генетична схильність [1].

Дослідження мікробного пейзажу в ділянках ураженої шкіри хворих на різні форми акне свідчать, що майже у 90 % пацієнтів виявляли збільшення кількості стафілококів — як золотистого, так і епідермального, а у 65 % — значне збільшення кількості стрептококів на тлі істотного зростання кількості коринебактерій. Більшість виділених із уражених акне ділянок шкіри штамів стафілококів і стрептококів стійкі до дії антибіотиків і антимікробної терапії [4].

Тактику комплексного лікування акне визначають індивідуалізовано, з урахуванням характеру та ступеня тяжкості перебігу дерматозу. У разі акне з легким перебігом застосовують різнопланові місцеві противугрові засоби, із середньотяжким та тяжким — комбінацію системних та місцевих противугрових засобів, щоб розірвати провідні ланки патогенезу дерматозу, зокрема аномальної кератинізації й диференціювання кератиноцитів у протоках та отворах сальних залоз, а також гіперсебореї, підвищеної активності мікрофлори в сальних залозах, закупорювання проток сальних залоз і запалення їх [3]. Системна терапія акне передбачає застосування антибіотиків і ретиноїдів, а також препаратів антиандрогенної дії [5].

У останнє десятиліття набуває поширеності новий перспективний напрям у лікуванні акне та постакне, зокрема плазмотерапія, тобто застосування автологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами — PRP (Platelet Rich Plasma).

Встановлено, що PRP має бактеріостатичний потенціал щодо метицилін-резистентних штамів *St. aureus* і *St. epidermidis* за рахунок підвищення захисних властивостей шкіри за допомогою впливу на механізми місцевого імунітету [6]. Однак слід зазначити, що механізм антибактеріальної дії PRP ще до кінця не вивчений. Припускають, що він пов'язаний антимікробними пептидами, які містяться в тромбоцитах. Виділено 7 таких пептидів: *fibrinopeptide A, fibrinopeptide B, thymosin b-4, plateletbasicprotein, connectivetissueactivatingpeptide 3, RANTES, platelet-factor 4* [7].

Окремого розгляду потребує механізм імунної відповіді шкіри під впливом PRP. Із тромбоцитів PRP у процесі їхньої активізації вивільняються хемотаксичні цитокіни або хемокіни (цитокіни — невеликі пептидні інформаційні молекули), які беруть участь у розвитку імунної відповіді:

- CXCL7 (NAP-2) (пептид, що активізує нейтрофіли-2) — впливає на міграцію і активізацію нейтрофілів;
- RANTES (CCL5) — хемокін, що виділяється Т-клітинами під час їхньої активації, затримує сигнали моноцитів і активізує Т-клітини, еозинофіли, базофіли, натуральні кілери і дендритні клітини;
- PF4 (CXCL4) — тромбоцитарний фактор 4 (PF4), що належить до хемокінів сімейства CXC-цитокінів, бере участь у атракції моноцитів та індукує серед рекрутованих фагоцитів функціональний фенотип макрофагів із протизапальними і репаративними функціями.

У разі протизапального ефекту PRP спостерігається редукція експресії генів COX2 і CXCR4, що беруть участь у реакціях запалення [12, 17]. Бактеріостатичний ефект виникає за рахунок підвищення захисних властивостей шкіри через вплив на механізми місцевого імунітету.

За класифікацією PAW (Platelet Activation White cells classification), запропоновані препарати PRP поділяють на 4 класи залежно від наявності в них лейкоцитів і фібрину:

1) P-PRP (Pure Platelet Rich Plasma) — чиста (без лейкоцитів) збагачена тромбоцитами плазма крові;
2) L-PRP (Leucocyteand Platelet Rich Plasma) — збагачена лейкоцитами і тромбоцитами плазма крові;
3) P-PRF (Pure Platelet Rich Fibrin) — чистий збагачений тромбоцитами фібрин;
4) L-PRF (Leucocyteand Platelet Rich Fibrin) — збагачений лейкоцитами і тромбоцитами фібрин. P-PRP (Pure Platelet Rich Plasma) [21].

Репарації (загоєнню) пошкодженої тканини передують процеси апоптозу/некрозу резидентних клітин і подальше запалення. Знаючи механізми впливу PRP на запалення, стає зрозуміло, чому її вплив на пошкоджену шкіру сприяє значному посиленню репаративних процесів [8, 14, 16, 20]. Механізм репарації в разі використання PRP полягає ось у чому.

На першому етапі відбувається дегрануляція активізованих іонами кальцію тромбоцитів, яка призводить до екзоцитозу їх і вивільнення біологічно активних речовин та цитокінів.

На другому етапі формуються фібринові згустки, які потім перетворяться на фібринову мережу (каркас), що підтримує об'єм у ділянці введення препарату. Тромбоцити, вбудувавшись у фібринову мережу (гель, матрикс), продовжують секретувати біоактивні речовини протягом не менше 7 діб.

Фактори росту PRP взаємодіють із поверхневими рецепторами клітин-мішеней. На мультипотентних мезенхімальних стромальних клітинах (ММСК), остеобластах, фібробластах, ендотеліальних і епідермальних клітинах є специфічні для факторів росту PRP рецептори. Вони активізують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що індукують механізми репарації тканини, в основі яких — проліферація і диференціація клітин, синтез компонентів МКМ. Ключову роль у цих процесах відіграють такі чинники, як PDGF (фактор росту тромбоцитів), TGFB (трансформівний фактор росту), IGF (інсуліноподібний фактор росту), EGF (епідермальний фактор росту), VEGF (в'язко-судинний фактор росту), FGF (фактор росту для стимуляції фібробластів). У регулюванні хемотаксису і міграції клітин беруть активну участь адгезивні білки: фібрин, фібронектин, тромбоспондин, що також містяться в PRP [2, 9—11, 18].

Класифікація атрофічних рубців:

I ступінь (атрофічні плями) — помітні поверхневі плоскі, червоні, білі або коричневі м'які рубці. На обличчі вони дрібні, на спині дещо більші (до 1 см). У разі великої площі — поверхня зморшкувата. Спочатку атрофічні плями бувають блакитними, але з часом світлішають до білястого кольору;

II ступінь (слабкий) — помітна в дзеркалі невелика атрофія шкіри, яку можна приховати за допомогою макіяжу або прикрита бородою і вусами;

III ступінь (помірний) — помірно виразні рубці, які не можуть бути приховані під макіяжем. Під час розтягування стають плоскими;

IV ступінь (виразний) — характеризується виразними фібротичними (сполучнотканинни-

Рис. 1. **Стан шкіри обличчя пацієнта К., 28 років:**
А — до плазмотерапії (P-PRP-терапії); Б — після курсу лікування протягом 2 міс

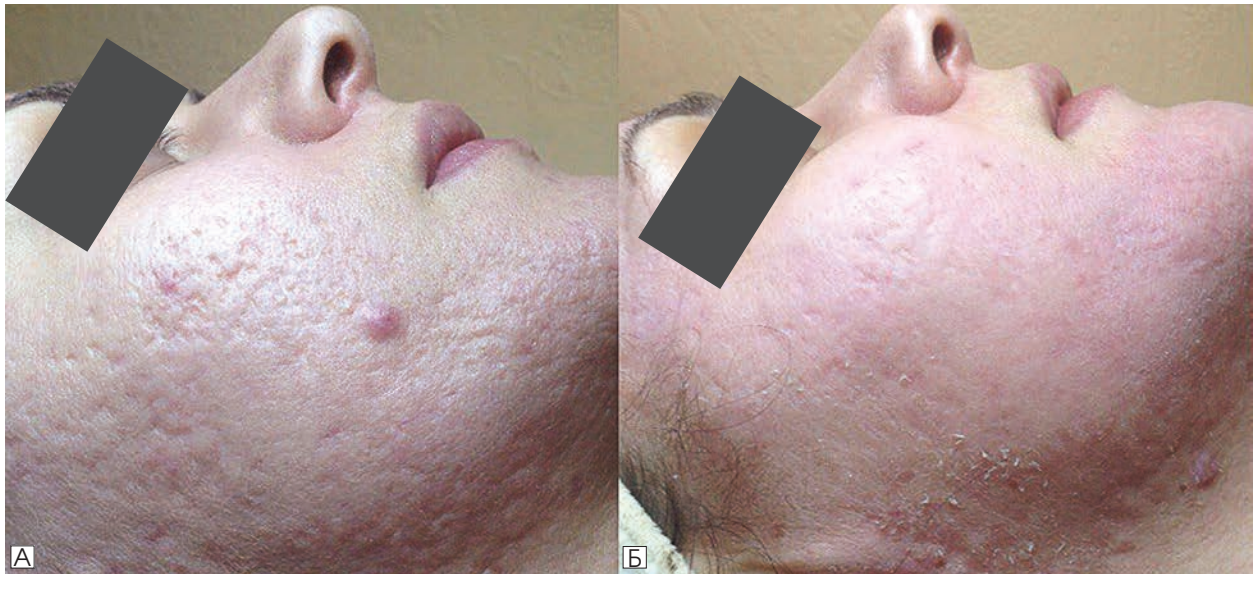


Рис. 2. **Стан шкіри обличчя пацієнтки П., 30 років:**
А — до плазмотерапії (P-PRP-терапії); Б — після лікування протягом 2 міс

ми) і глибокими рубцями, які не стають плоскими під час розтягування шкіри пальцями [13, 15, 19].

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих із атрофічними рубцями постакне шляхом застосування плазмотерапії (P-PRP-терапії).

Матеріали та методи

Проведено огляд та аналіз публікацій про застосування P-PRP-терапії для лікування рубців постакне. Власні дослідження включали лікування 11 хворих із атрофічними рубцями постакне (8 жінок і 3 чоловіків) віком від 18 до 34 років. Курс P-PRP-терапії проводили натще (з дотриманням дієти за 3 доби до процедури) раз на 2 тиж протягом 2 міс. Підшкірно вводили 9—10 мл збагаченої тромбоцитами плазми.

Результати та обговорення

За допомогою P-PRP-терапії у комплексному лікуванні атрофічних рубців постакне третього та четвертого ступенів досягнуто помітного естетичного ефекту: зменшилася рельєфність шкіри в ділянках ураження на обличчі та пом'якшали рубці. Поліпшилися колір і текстура шкіри наприкінці першого місяця лікування. Після курсу лікування косметичні дефекти на шкірі обличчя досить легко було замаскувати за допомогою косметичних засобів.

Висновки

Встановлено досить високу терапевтичну і косметологічну ефективність та хорошу переносність плазмотерапії (P-PRP-терапії), застосованої в комплексному лікуванні атрофічних рубців постакне.

Список літератури

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга, Нижний Новгород: НГМА, 2007.— 160 с.
2. Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. PRP в эстетической медицине // Экспер. и клин. дерматокосметол.— 2013.— № 6.— С. 10—21.
3. Кунчуров Н.В., Кохан М.М., Кенинсфет Ю.В. и др. Терапия больных акне с различной тяжестью течения заболевания // Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врачеб. косметол.— 2009.— № 4.— С. 28—32.
4. Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Верхогляд И.В. и др. Комбинированное лечение акне // Клин. дерматол. и венерол.— 2011.— № 6.— С. 63—66.
5. Степаненко В.І., Іванов С.В., Наумова Л.О. та ін. Удосконалення сучасних методів лікування вугрової хвороби // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2015.— № 1 (56).— С. 40—49.
6. Стоянова Е.В. Применение плазмолифтинга (PRP) в лечении демодекса и угревой сыпи // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2015.— № 1—2.— С. 88—89.
7. Alsousou J., Ali A., Willett K. et al. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration // Platelets.— 2013.— Vol. 24.— P. 173—82.
8. Anitua E., Andia I., Ardanza B. et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration // Thromb. Haemost.— 2004.— Vol. 91.— P. 1—15.
9. Asif M., Kanodia S., Singh K. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study // J. Cosmet. Dermatol.— 2016.— Vol. 15.— P. 434—443.
10. Boswell S.G., Cole B.J., Sundman E.A. et al. Platelet-rich plasma: A milieu of bioactive factors // Arthroscopy.— 2012.— Vol. 28.— P. 429—439.
11. Cervelli V., Nicoli F., Spallone D. et al. Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser // Clin. Exp. Dermatol.— 2012.— Vol. 37.— P. 55—61.
12. Cho J.W., Kim S.A., Lee K.S. Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts // Int. J. Mol. Med.— 2012.— Vol. 29.— P. 32—36.
13. Fabbrocini G., Annunziata MC., D'Arco V. et al. Acne scars: Pathogenesis, classification and treatment // Dermatol. Res. Pract.— 2010.— P. 105—120.
14. Faghihi G., Keyvan S., Asilian A. et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with fractional ablative carbon dioxide resurfacing laser in treatment of facial atrophic acne scars: A split-face randomized clinical trial. // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.— 2016.— Vol. 82.— P. 162—168.
15. Finlay A.Y., Torres V., Kang S. et al. Classification of acne scars is difficult even for acne experts // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2013.— Vol. 27.— P. 391—393.
16. Gawdat H.I., Hegazy R.A., Fawzy M.M. et al. Autologous platelet rich plasma: Topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars // Dermatol. Surg.— 2014.— Vol. 40.— P. 152—156.
17. Kim S.A., Ryu H.W., Lee K.S. et al. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells // Mol. Med. Rep.— 2013.— Vol. 7.— P. 476—480.
18. Lacci K.M., Dardik A. Platelet-rich plasma: Support for its use in wound healing // Yale J. Biol. Med.— 2010.— Vol. 83.— P. 1—9.
19. Zaleski-Larsen L.A., Fabi S.G., McGraw T. et al. Acne Scar Treatment: A Multimodality Approach Tailored to Scar Type // Dermatol Surg.— 2016.— Vol. 2.— P. 139—149.
20. Zeinab Abd El-Samad Ibrahim, Rania Ahmed El-Tatawy, Marwa Ahmed El-Samongy et al. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striaedistensae: clinical and histopathological study // J. Cosmetic Dermatol.— 2015.— Vol. 14.— P. 336—346.
21. DeLong J.M., Russell R.P., Mazzocca A.D. Platelet-rich plasma: the PAW classification system // Arthroscopy.— 2012.— Vol. 28 (7).— P. 998—1009.

Я.О. Сулик, А.С. Свирид-Дзядикевич

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Плазмотерапия (P-PRP-терапия): современный подход к лечению атрофических рубцов постакне

Цель работы — повышение эффективности лечения больных с атрофическими рубцами постакне путем плазмотерапии (P-PRP-терапии).

Материалы и методы. Проведен обзор и анализ публикаций о методе P-PRP-терапии постакне. Собственные исследования включали лечение 11 больных в возрасте от 18 до 34 лет с атрофическими рубцами постакне (8 женщин и 3 мужчин). Курс P-PRP-терапии проводили натощак с соблюдением диеты в течение 3 сут один раз в 2 нед в течение 2 мес. Подкожно вводили 9—10 мл плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Результаты и обсуждение. Использование P-PRP-терапии в комплексном лечении атрофических рубцов постакне третьей и четвертой степени позволило достичь существенного эстетического эффекта: уменьшилась рельефность кожи в участках поражения на лице и смягчение рубцов. Заметно улучшились цвет и текстура кожи в конце первого месяца лечения. После завершения лечения косметические дефекты на коже лица достаточно легко замаскировывались с помощью косметических средств.

Выводы. Установлено достаточно высокую терапевтическую и косметологическую эффективность и хорошую переносимость плазмотерапии (P-PRP-терапии) в комплексном лечении атрофических рубцов постакне.

Ключевые слова: плазмотерапия (P-PRP-терапия), акне, атрофические рубцы, постакне.

Ya.O. Sulik, O.S. Svyryd-Dzyadykevych
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Plazmotherapy (P-PRP-therapy): modern approach to treatment of atrophic scars postacne

Objective — to improve treatment of atrophic scars by applying the method postacne plazmotherapy (P-PRP-therapy).

Materials and methods. The review and analysis of domestic and foreign publications on the method of P-PRP-therapy for scars postacne. Our study included 11 patients (aged from 18 to 34 years) with atrophic scars postacne (8 women and 3 men). The course of P-PRP-therapy was carried out on an empty stomach with a diet for 3 days once every 2 weeks for 2 months. 9—10 ml of plasma enriched with platelets were injected subcutaneously.

Results and discussion. Using P-PRP-therapy in the treatment of atrophic scars postacne of third and fourth degree allowed achieving significant aesthetic effect manifested as the decrease of relief of the skin in the areas of lesion on the face and softening of the scars. The color and texture of the skin markedly improved at the end of the first month of treatment. After the treatment, cosmetic defects on the skin of the face were easily masked with the help of cosmetics.

Conclusions. Sufficiently high therapeutic and cosmetic efficacy and good tolerability of plasma therapy (P-PRP-therapy) in the treatment of atrophic scars postacne were established.

Key words: plazmotherapy (P-PRP-therapy), acne, atrophic scars, postacne.

Дані про авторів:

Сулік Яна Олегівна, магістр кафедри дерматології та венерології НМУ імені О.О. Богомольця
02000, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: sulikyana@mail.ru

Свирид-Дзядикевич Олександра Сергіївна, аспірант денної форми навчання кафедри дерматології та венерології НМУ імені О.О. Богомольця

УДК 616.5-085.262-06+615.262 ISSN 1727-5741

C. Diehl
Universitá Degli Studi Guglielmo Marconi, Rome, Italy

Chemical peeling in dermatology

Part II. Practical application, complications and their management*

In spite of a growing number of peelings offered to the dermatologists, the latter often fear of using them in their daily practice, because of an incomplete knowledge of how exactly to apply them, and a fear of complications for their patients. In this article, we are detailing the practical applications of the various categories of peelings and reviewing the possible complications and the best way for managing them in case of occurrence.

Key words
Chemical peeling, glycolic acid, trichloracetic acid, salicylic acid, phenol peeling, pre-peeling, post-peeling, side effects, complications.

After having given in the first part of this article a brief history of chemical peelings, described them, detailed their classification and their indications, in this paper we will focus on their practical application in the doctor's office, as well as review their possible side effects and the adequate manner to manage them.

The pre-peeling consultation

During the pre-peel consultation, that being either following the patient's demand for a peeling, or consecutive to a recommendation from the physician, the latter must consider the patient's psychological profile, professional activity, and time available for recovery. Detailed information must also be provided through educational material when possible, indicating the necessary preparation beforehand, and clarification on the period of desquamation and expected benefits [1].

The anamnesis must include the patient's medical history: a thorough medical and drug history is very important. Medical conditions such as cardiac, hepatic, or renal disease may influence treatment decisions and the choice of peeling agents [2]. For instance, in patients with such diseases phenol peeling will not be accurate and must be disregarded. As per drug history, exogenous oestrogens, oral contraceptives, and various other medications may be photosensitizing and predispose patients to pigmentation complications after chemical peeling. These treatments must be taken into account at the time of the decision. Prior treatments such as radiation or oral isotretinoin reduce the number of epithelial appendages, causing reepithelialisation to occur more slowly, increasing the risk of scarring after a chemical peel [2]. It is strongly recommended that at least 12 months elapse after treatment with isotretinoin before proceeding with a chemical peel. This will ensure some regeneration of epithelial appendages and reduce the risk of complications. A history of herpes simplex requires antiviral prophylaxis from the immediate pre-peel period until re-epithelialization is complete. Some dermatologists advise prophylaxis in all patients to avoid the risks of a herpetic outbreak. Any existing lesion must heal completely before undergoing a chemical peel [2]. The patient must also be answered about a potential tendency for developing keloids and post-inflammatory hyperpigmentation, which could be a contra-indication for chemical peeling, at least medium-depth and deep ones. Immune impairment and smoking habits can cause alterations to the outcome of deep procedures. The patient's lifestyle is also important to consider. Degree of exposure to the sun in his/her daily life and occupation are factors which must be taken in consideration. Outdoor occupation may often be a contra-indication for chemical peeling. The practitioner must also make

* Продовження. Початок у № 1.— 2017.— С. 34—45.

sure of the patient's compliance to pre- and post-peeling treatment, and eventually motivate him/her to stick to a daily regimen before and after the procedure. The patient must also be informed about the erythema and scaling occurring after a peeling and the physician must be certain about the patient's psychological permit to put up with these inconveniences. Peeling is usually more complicated in males, as their skin is used to be thicker and oilier than the females'. Furthermore, men are less likely to use camouflage after the procedure, which makes men less optimal candidates for chemical peeling. During the dermatological examination it is necessary to investigate the patient's phototype, mainly as regards to the possibility of occurrence of post-inflammatory hyperpigmentation. Skin types I to III do not usually develop post-inflammatory hyperpigmentation, and patients with these skin types are therefore excellent candidates for undergoing chemical peels. Patients with skin types IV to VI have a much higher risk of hypo- or hyperpigmentation complications [3]. Skin texture, thickness, degree of photoaging, severity of facial rhytids, and age-related gravitational changes must all be evaluated.

The success of a chemical peel depends on the correct selection of the patient and adequate individualization of the treatment. Before a chemical peeling, it is mandatory to obtain the informed consent of the patient and carry out a photographic documentation.

Contra-indications of a chemical peeling

There are several contraindicated factors which are relative but not absolute:

- Patients known to have excessive sun-exposure, either because of their occupational activity, or by pleasure.
- Pregnancy or breast-feeding in women.
- An immune-compromised status and/or being under medical treatment with immune-suppressants.
- A history of keloid scars.
- A history of viral, bacterial, and/or fungal infections.
- A history of surgery and/or radiation therapy.

Preparation of the skin before the intervention

Preconditioning or preparing of the skin is very important to improve peel results and reduce the risk of complications. The preparation must be initiated at least two weeks prior to the procedure, since it reduces the healing time, allows a more uniform penetration of the peeling agent and decreases the risk of post-inflammatory hyperpigmentation. Highly superficial peelings do not need previous preparation, however deeper peelings require it in proportion to the desired depth. Further, the more the pigment and the darker the complexion, the longer the preconditioning treatment should be continued before a chemical peel. The preparation is carried out with substances that provide a conditioning effect on the skin. Formulas containing retinoic acid (from 0.025 to 0.1 %) and/or glycolic acid (5 to 10 %), associated or not with depigmenting agents such as hydroquinone (2.5 to 5 %), kojic acid (1 to 2 %) or phytic acid, are used in vehicles appropriate for each skin type [1]. The patients must be advised to be very careful with sun exposure, even before the procedure and application of sunscreens with high SPF is likely to be recommended. Patients with a history of herpes simplex must undergo prophylactic antiviral therapy (acyclovir 200 mg — 4/4 hours or valacyclovir 500 mg — 12/12 hours, for five days) [1].

Practical application of the different peelings

Glycolic acid peel

Glycolic acid peel is quite an easy procedure. First, the skin must be cleansed with alcohol (some practitioners also use acetone) using a brush or a gauze in a quick and uniform way. The solution will be applied to the skin with a brush or a gauze, beginning with less sensitive areas of skin around the forehead, chin and cheeks. Continue to apply the chemical peel to the lower eyelids, nose and neck area. Make sure the solution is applied evenly, or the chemical peel results will be inconsistent.

During the period of application, the skin must be continuously observed to prevent burns. The emergence of a whitish grey color corresponds to epidermolysis, with a frost-like appearance meaning a dermal lesion. At this stage, neutralization with plain water, or much better, a 10 % sodium bicarbonate solution, is necessary. Glycolic acid causes epidermolysis over a period varying according to the skin's type. Application can reach a maximum of seven minutes in phototypes I/II. In darker skins, it is advisable to start with lower concentrations (10 or 20 %) with exposure time of 2 minutes, and the contact time is increased by 1 or 2 minutes at each session until the maximum of 5 minutes is reached [4, 5]. Serial peelings are a rule, with usually fortnightly intervals. The total number of sessions is habitually 6 to 8 as a maximum. As previously mentioned in the first part of this article, besides classical skin rejuvenation, a good indication is nail rejuvenation [6]. In such case, the protocol is as follows: after cleaning the nail with plain water, petroleum jelly is applied on all the cuticle margins of nail plate with the help of cotton bud to

protect the peri-ungual soft tissues. Then, a 70 %, unbuffered, glycolic acid solution is applied over the nail plate with the help of a cotton bud. The contact time is 45 minutes before washing the nails with plain water or 10 % sodium bicarbonate solution. If the result is not satisfactory after one session, weekly sessions may be repeated over a period of 6—12 weeks [6].

Jessner peel

The classical Jessner's solution consists of salicylic acid, lactic acid and resorcinol (14 % of each) in 95 % ethanol. It can cause a burning sensation, and because of the risk of salicylism, only one area must be treated per session. After cleansing the skin with alcohol, apply the solution uniformly with a brush, gauze, or cotton. A new layer may be reapplied every 3 to 4minutes, removing each time the crystals of salicylic acid with water. Level I (superficial peeling) is reached with just one layer, causing mild erythema and whitish flaking on the surface, easily removed with water. Level II (medium-depth) is reached with 2—3 layers, featuring a more marked erythema, as well as frosting in dotted and thin areas. At this stage, the procedure can be accompanied by a mild to moderate burning sensation. Level III (deep peeling), with significant erythema, with areas of frosting and moderate burning sensation, is reached after 3 to 4 layers.

Trichloracetic (TCA) peel

With glycolic peel, TCA peel is probably the most popular one among dermatologists. Let's remind that TCA is usually used at 10 % concentration (superficial peeling), 10—30 % (medium-depth peeling or 35—50 % (deep peelings). It I not recommended in concentrations above 50 % because of the risk of scarring. In case of a solution, TCA peel is applied with cotton swab or gauze, whilst under the form of an ointment, spatula is recommended for application. After careful cleansing of the skin with alcohol, the best way of application is probably with a slightly moistened gauze. As for other peelings, start from the frontal region, followed by the nose, malar and perioral regions, and eyelids. The solution must be evenly distributed, particularly on the orders, in order to avoid unsightly demarcation lines and achieve uniform application. Take care about tears dropping from the patient's eyes, which would dilute the product. A fan can be used on the face of the patient, in order to make the application more bearable.

Lactic acid peel [7]

Lactic acid peel is mostly used in the treatment of pigmentation disorders and especially melasma, at a concentration of 85 %. In such case, after cleansing of the skin with alcohol, the lactic acid solution is spread over the melasma area with cotton-tipped applicators, starting by the forehead, followed by the malar areas and finally the chin. The treatment must be applied strictly and carefully to the areas of melasma. An erythematous response usually starts to appear within 2 to 3 minutes; if not, then a second layer of application is necessary to obtain the desired response. The lactic acid solution is left for around 10 minutes on the skin; after that, it is washed off with water. Sessions of lactic acid peel may be with 3-weeks intervals, until the desired effect is achieved.

Phytic acid peel

Also known as *Hollywood-style peel*, phytic acid peeling is a superficial one. After cleansing of the skin with alcohol, the peeling solution is applied with a gauze or cotton pad regularly over the face. Phytic acid peel does not require neutralization.

Salicylic acid peel

Before application of salicylic acid peel, the skin must be degreased with alcohol. One or two layers of 20—30 % salicylic peel are applied evenly on the face with brush or gauze. As the penetration of the product is scarce, the number of layers applied is not relevant. Contact time is usually around five minutes. Then, rinse the skin with mild water and soap. Applying salicylic peel on large surfaces should be avoided because of the risk of salicylism. Patients with renal insufficiency constitute a contra-indication for salicylic peel.

Pyruvic acid peel

After previous degreasing of the skin with alcohol, pyruvic acid peel at 50—80 % is applied with a damp gauze using mild pressure. After 2—5 minutes, erythema followed by frosting arises, and then the peeling must be removed with water. This resulting erythema can last for 15 days to 2 months. To prevent accidental inhalation by the patient, a fan can be used during the application and contact time. Pyruvic acid peeling is a product whose penetration is unpredictable, and thus must be used with caution. Its fast penetration can lead to the formation of scars.

Retinoic acid peel

After having the grease removed from the skin with alcohol, the peeling is applied with a gloved hand, gauze, or brush, depending on the method used. After application, the peeling creates a sort of mask that must be maintained on the skin for 4 to 24 hours, and then removed with water and mild

soap or cleansing lotion. Applications can be serialized, weekly or monthly. Pregnant women are a strict contra-indication for this peeling.

Azelaic acid peel

The skin must be cleansed with alcohol and then thoroughly dried previous to the peeling. A surgical cap is used to pull back the hair and cover the ears, while the eye, nostrils and mouth areas are protected with vaseline. The peeling solution is applied on the whole face with a gauze or a swab and left in contact for 5 to 10 minutes. Then the peel is neutralized with 10 % sodium bicarbonate in a water solution and rinsed twice [9].

Mandelic acid peel

The application procedure of mandelic acid peel is slightly similar to that of salicylic or azelaic acid.

Phenol peeling [1]

The Baker-Gordon formula is most widely used in peelings, employing phenol in concentrations from 45—55 %, and promoting deep peeling. Phenol peeling, more than any other peeling, requires prior anamnesis, physical examination, and laboratory tests, given that phenol is absorbed systemically from the skin and may cause cardiotoxicity, nephrotoxicity, hepatotoxicity and depression of the central nervous system. Tachycardia, ventricular extrasystoles, atrial fibrillation, ventricular fibrillation and electromechanical dissociation may occur. It must be used in a hospital setting due to the mandatory requirement for cardiac monitoring of the patient. Its use should be avoided in cases of heart, kidney, or liver disease, herpes simplex, recent use of isotretinoin, psychological instability, predisposition to keloids, continuous exposure to UV rays, and in skin types IV to VI. It is very painful and requires sedation and analgesics. It is necessary to maintain good hydration with 0.9 % saline, before and during the procedure. The application is carried out with cotton gauze or cotton swabs, avoiding vigorous friction which could lead to a very fast penetration and increased risk of toxic over-application. It starts with the forehead, followed by malar area, chin, nose and perioral and periorbital areas. Partial or complete occlusion of the face with impermeable tape can be used to increase penetration. The average procedure lasts 60 to 90 minutes, and the patient should be observed for four hours after its completion.

Post-peeling care [10—12]

At the time of a peeling procedure, we must keep in mind that post-peeling care is a primordial step. Hence, patients must be duly informed about it, and about the importance of their compliance with the physician's recommendations.

- First, a strict avoidance of sun-exposure must be required from the patient. The contrary would automatically imply occurrence of hyperpigmentation, difficulty or even impossibility to treat. Broad spectrum sunscreen must be meticulously applied every day, various times per day.
- For daily care, in the immediate post peel period, mild soap or non-soap cleanser should be used.
- Patients should be strictly warned against picking, peeling, scratching, rubbing or scrubbing the skin.
- A good moisturizer, as for instance calamine lotion in a moisturising base can be used for stinging sensation.
- Peeling agents like glycolic acid and retinoids should be avoided till desquamation is complete.
- If there is crusting, topical antibiotic ointment should be used to prevent bacterial infection and enhance wound healing.
- Frequency of postoperative follow-up visits depends on the depth of the peel and the individual patient's needs.
- Patients should be clearly informed to recognise complications like excessive redness, swelling, burning or pain, crusts, oozing, pus formation or blisters and to report immediately, so that preventive actions can be taken promptly.
- Appropriate camouflage or cosmetic coverage must be proposed to the patient.

Common complications and their treatment

Usual and expected postoperative findings, which are variable, are based on the type of peel and patient response, and may include the following:

- **Edema** is expected and appears between 24 to 72 hours after a procedure, and it may take several days to resolve [14]. Typically, the edema is mild, but can be large enough to cause difficulties for keeping the eyes opened. Informing the patient about the possible occurrence of this may facilitate his/her further acceptance. Ice, antihistamines (loratadine 10 mg, hydroxyzine 25 mg, diphenhydramine 25—75 mg at night), and proper wound care may permit to avoid severe swelling [14]. Systemic steroids, such as prednisone or methylprednisolone, should be used in patients who develop severe edema, but some physicians choose to use it preventively; we personally disagree with this method as it can make healing more difficult [14].
- **Erythema** is common after all types of peels, but persistent erythema may also occur. In such case, it can lead to skin thickening and scarring [15]. Obviously, medium and deeper peels are

used to lead to more prominent and long-lasting erythema. Erythema usually vanishes in 3—5 days in superficial peels, 15—30 days in medium peels, and 60—90 days in deep peels [14]. If it continues after the time expected, it should be evaluated since there is a possibility of scar formation. Some typical causes of persistent erythema are the use of topical tretinoin immediately before and/or after the procedure, oral isotretinoin administration preceding the peel, alcoholic beverage consumption [15], contact dermatitis, contact sensitization, and some preexisting skin conditions (rosacea, atopic dermatitis, lupus erythematosus) [13].

- **Pain and burning** are an expected and very ordinary outcome of medium-depth and deep peels. The intensity of pain varies from patient to patient, and it can vary from low to very high intensity. In medium-depth peels, the pain lasts for only a few minutes after the application of the product, and it is rarely necessary to prescribe pain medication to patients [14]. During the procedure, 2.5 % lidocaine + 2.5 % prilocaine or 4 % lidocaine can be used to reduce the pain without affecting the peel penetration [14]. Deep peels usually generate more pain, and it tends to increase hours after the procedure, lasting a maximum of 8—12 hours [14]. Prolonged sun exposure, deficient applications of sunscreen, or using topical retinoid or glycolic acid immediately after peels can prompt this complication [15]. Pain and burning are typically experienced during a peel procedure in sensitive skin. Immediate ice application reduces pain and burning sensations [14]. When applying deep peels, the use of potent analgesics may be necessary [13]. Topical calamine lotion can be used to sooth the skin [12, 13].
- **Pruritus** occurs as a normal phenomenon in the course of re-epithelialization and typically begins in the first two weeks after treatment and continues for approximately one month. It is more common after medium and deep chemical peels [13]. If it occurs accompanied by increased erythema or pustules, beware of a possible contact allergy to the cream used in wound care [14]. Patients bothered by pruritus should be given oral antihistamines and topical hydrocortisone creams, but to avoid atrophy or telangiectasia, fluorinated steroids must be used with care [13].
- **Vesiculation** typically occurs in younger patients with loose periorbital skin and around the eyes [13]. Deeper peels, particularly using alpha hydroxy acids, can cause epidermolysis, vesiculation, and blistering, especially in delicate areas, such as the nasolabial fold and perioral range [13]. Trichloroacetic acid 50 % and glycolic acid 70 % can cause blistering. To prevent this complication, the nasolabial folds, internal canthus of the eye, and corners of the mouth should be protected with petroleum jelly [15].
- **Allergic reactions.** Allergic contact dermatitis is more common with resorcinol, salicylic acid, kojic acid, and lactic acid than with other peels [14]. However, any peel can cause irritant dermatitis, especially when used with high frequency, inappropriately high concentrations or in cases of vigorous skin preparation using acetone or other degreasing solutions [13]. The allergic reaction typically caused by resorcinol is an urticarial-type eruption. Agents such as trichloroacetic acid (TCA) or glycolic acid have no reports of true allergic reactions, but the TCA can cause cholinergic urticaria [14]. If an allergic reaction occurs, it can be resolved with the use of antihistamines. The challenge is to differentiate an allergic reaction from erythema and swelling expected from the peel, but if the patient has a history of an allergic reaction to any peeling agent, he/she should be given antihistamines prophylactically [13].
- **Folliculitis and acne** may occur as an outbreak in particularly susceptible patients after a chemical peeling. The treatment is not easy since most topical acne agents are irritating to recovering skin. Oral antibiotics (tetracycline 500 mg bid/minocycline 100 mg bid) can be used in these cases, and the eruptions usually vanish within a week [14].
- **Ocular complications.** Inadvertent spillage of any chemical peel agent in the eyes can lead to corneal harm, so it is important for the physician to be very careful when peeling around the eye. One way to avoid this is to prepare a cotton-tipped applicator to immediately remove tears near the lashes and a syringe filled with saline in case of an accident with the acid solution inside the eyes [14]. If a phenol peel is being utilized, flushing should be performed with mineral oil rather than saline [15]. An ophthalmologist should be consulted in these cases.
- **Bacterial or fungal infections.** The occurrence of infection after chemical peels is unusual since the agents used in the procedure are bactericidal, and the acidic pH of peeling solutions is not prone to the development of fungal infections. However predisposing factors for infection are prolonged post-peeling application of thick occlusive ointments, poor wound care, or even the patient's fear of taking care of his/her wounds, causing the accumulation of necrotic debris and

leading to secondary impetiginisation [13]. These factors can contribute to the growth of microorganisms such as *Streptococcus*, *Staphylococcus*, or *Pseudomonas* [14—16]. To reduce the risk of infection, patients must be instructed to clear the crusted or necrotic skin using a compress of 0.5 % acetic acid soak three times a day until the crust disappears or using intranasal topical antibiotic ointments if the patient is susceptible [14]. If an infection occurs in the post peel period, it must be monitored closely because of the risk of scarring, and the appropriate treatment with broad-spectrum antibiotics must be applied. Additionally, bacterial cultures and gram stains should be performed before initiating the treatment to help select the appropriate antibiotics [13]. Candida infections can occur and are very difficult to distinguish because the skin is eroded. Superficial pustules often occur in candida diseases [15]. Predisposing factors for candida infections include recent intake of oral antibiotics, immuno-compromised state or diabetes, and prolonged topical steroid use. It is important to remember that candida infections are typically not observed in phenol peeling [14]. Treatment can be managed with topical clotrimazole 1 % or systemic antifungals (fluconazole 50 mg/day) [13].

- **Herpes recurrence** can occur after the trauma induced by a chemical peel, so the patient must be screened for a history of herpes simplex outbreaks previous to the peeling procedure. The onset of herpes eruptions may vary in duration from 5 to 12 days after the procedure [17]. Since there is not a fully formed epidermis due to the peel, the herpes lesions are not vesicular, but they appear as ulcerations and often ulcerations, 2 to 3 mm in size, round shaped, isolated or in areas with extensive confluent erythema on the base [13]. The treatment is acyclovir (400 mg 4—5 x/day) or valacyclovir (500 mg 3x/day) [14]. The prophylactic treatment is oral acyclovir (200—400 mg 3x/day) or valacyclovir (500 mg 2x/day) starting 2—3 days before the procedure and ending 14 days after it [14, 15]. Lasting lesions should be cultured and treated with broad-spectrum antibiotics since it is difficult to distinguish impetigo and herpetic infection during the healing period of a peel [13].
- **Ecchymosis (bruising)** constitute an uncommon complication of chemical peelings but can sometimes appear in the infraorbital area. It is strongly associated with severe edema after peels, with cutaneous atrophy or with actinic damage [14]. The most effective treatment is treating edema before ecchymosis appear, but anyway it resolves spontaneously. The patients at risk must be advised before the procedure of the possibility of this complication in order they have a better acceptance in case of occurrence.
- **Pigmentary changes** may feature either hypo- or hyperpigmentation.

  Hypopigmentation, usually slight, is normally expected after a chemical peeling, due to the exfoliation. It is most noticeable at the jaw-neck junction as the neck is usually untreated. Because of the removal of epidermal cells, mainly keratinocytes, the level of melanin turns to be diminished in the epidermis. This hypopigmentation is used to be temporary, as melanogenesis continues after peeling. When entire epidermis is removed, melanocytes are usually also removed, and it takes time for new melanocytes to migrate into the newly formed epidermis. Permanent hypopigmentation, however, is a feared complication of the procedure, occurring more often in dark-skinned patients [14]. Uneven application and/or penetration of the peeling may lead to this inconvenience. Infection or scarring may be one of the other frequent causes of hypopigmentation. Obviously, this will be more noticeable in darker-skinned patients.

  Hyperpigmentation can occur any time after a peel, but it usually occurs between four days and two months after a procedure [17]. Habitually, it does not disappear spontaneously and must be treated accurately. Obviously phototypes II—VI are at higher risk for this complication than lighter skins, but hyperpigmentation may also occur in phototypes I—II following intense sun exposure and tanning, use of photosensitizing agents, early exposure to sunlight without adequate broad-spectrum sunscreens and use of oestrogen containing medication, such as oral contraceptives and hormone replacement therapy [15]. Pregnancy occurring within 6 months after peeling may also present a risk of hyperpigmentation, even with sun-avoidance.

  Pregnant women with darker skin may be treated to avoid post-inflammatory hyperpigmentation for up to 1 year postoperatively [14]. Hydroquinone 4—6 % is the most used treatment for hyperpigmentation, and it can also be associated with tretinoin to increase bleaching effects, but only when the skin is healed and back to its normal condition [14]. Other common treatment options are kojic acid, vitamin C or azelaic acid. A superficial peel (glycolic acid, 30—40 %) may be practiced to accelerate the result [13]. When pre-existing hyperpigmentation exists, adequate priming of the skin with hydroquinone or retinoic acid for at least 2—4 weeks prior to the peel and discontinuing the

priming 3—5 days before the procedure is useful [14]. For long-lasting results, a good skin care regimen is necessary since studies have shown that peeled skin returns to its baseline status within 2—6 months without maintenance therapy [13].

- **Telangiectasia** are a common feature in rosacea. Although single session peeling by medium depth peel with Jessner's solution and 35 % trichloroacetic acid was reported as beneficial in the improvement of papulopustular rosacea (PPR) [18] and in its maintenance [19], most of telangiectasia become deeper and more noticeable after a peel. Patients with telangiectasia must be warned about this potential complication, which may be corrected by intense pulsed light, electrosurgery or vascular lasers [14].
- **Milia** may potentially occur 1—3 months after the procedure [17] in up to 20 % of patients [16]. It usually regresses spontaneously and must only be treated on patient's request. The use of retinoic acids before and after a procedure can reduce the appearance of milia [14], but the latter must only be prescribed after disappearance of erythema. Inclusion cysts should be extracted by needle or lancet or electrodessication [13].
- **Scarring** is certainly the most dreaded complication, and physicians must warn patients of this possibility before the procedure and should also be aware of patients at higher risk for scarring. Scars usually develop 2—3 months after the peel [15]. Fortunately, scars with some degree of hypertrophy are more common than keloids, contractures, atrophy, and necrosis [15]. Persistent erythema, pruritus, delay in healing, can be predictive signs of early scarring. Scarring usually occurs in the mandibular line or on the cheekbones, chin, inner corner of the eyelids, and areas of excessive movement of the face, especially when eating and speaking [15]. Of course, a patient will be more prone to develop scars if she/he has a history of poor wound healing, keloid, or hypertrophic scar formation. Physicians must be careful to not repeel an area that has been peeled recently and has not had adequate time to heal [13]. Other predisposing factors for scarring are history of smoking, recent facial surgery, recent ablative resurfacing procedures (including dermabrasion or laser within 6 months of the procedure) [20]. If scarring occurs, the patient should receive immediate treatment with high potency topical steroids [13] and if the skin takes more than 2 weeks to re-epithelialize, a more aggressive intervention with biologic dressings and antibiotics is necessary [14]. Effective treatments for scarring are also intralesional injections of steroids (triamcinolone 10—40 mg/c) or application of topical superoxide dismutase (SOD) cream. Intense pulse light and pulsed dye laser devices are helpful to ameliorate red scars [13]. Surgical corrections can be made only after a minimum period of six months post-laser [15].
- **Toxic shock syndrome** must be considered as a potential complication by the physician when patients develop fever, syncopal hypotension, vomiting, or diarrhea 2—3 days after a peel followed by scarlatiniform rash and desquamation [13]. Other symptoms of toxic shock syndrome could include myalgia, mucosal hyperemia, and hepatorenal, hematological or central nervous system involvement [13]. In such case, large volumes of parenteral fluid with beta-lactamase-resistant antibiotics should be given to prevent vascular collapse [21, 22].

Specific complications with peeling agents one by one

Glycolic acid

Complications with glycolic acid are rare when the procedure is adequately conducted. For instance, only mild erythema and desquamation were observed in 19.2 % patients using GA peel in melasma [23]. Post-peel hyperpigmentation was seen in 15.4 % of the same patients. In acne type I patients, only 6.6 %, at the end of therapy experienced hard erythema, and only 11.1 % experienced hard desquamation and only 12.2 % experienced hard sensation of pulling of facial skin [24]. Infections and scarring are rare when the procedure is well conducted [1].

Jessner peel

Complications susceptible of occurring with this peeling are related to the resorcinol's and salicylic acid's systemic toxicities, and are based on the absorbed amount of those substances, which in turn vary with the extension of the treated area and number of layers applied. Intoxication by resorcinol causes tremors, circulatory collapse, haematuria, methemoglobinemia, methemoglobinuria, and hypothyroidism. Dizziness or syncope may also occur, caused by vasodilation. Prevention of these symptoms can be achieved by preferably carrying out the procedure with the patient lying down and being instructed to stand up slowly at the end of the procedure [1]. Resorcinol can also sometimes cause contact dermatitis [25].

Trichloracetic (TCA) peel

There is a relative scarcity of reports in the literature on adverse events following TCA peels. It is likely that such events have been underreported, but are

nevertheless quite rare. Hyperpigmentation is the most common complication occurring after a TCA peel [15]. The mechanism underlying TCA induced hyperpigmentation may be related to the skin stress response system: a recent study suggests that TCA activates the skin stress response system by directly inducing pro-opiomelanocortin and melanocortin-1 receptor production by keratinocytes [26]. Interestingly, a chemical burn from erroneous home use of 50 % trichloroacetic acid was reported [27].

Lactic acid peel

Lactic acid appears to be a safe peeling, as to the best of our knowledge, there is no report of adverse effects for this procedure in the literature. Transient post-inflammatory hyperpigmentation was once reported in one patient with acne scarring treated with lactic acid 92 % with four sessions at an interval of two weeks. He was successfully treated with a topical combination of moderate potency steroid, retinoid, and hydroquinone [28]. There was no allergic reaction, irritant reaction, or outbreak of any bacterial or viral infection after the peels in the same series.

Phytic acid peel

There is a relative paucity of published papers regarding the use of phytic acid in peelings [29, 30]. However, in none of these papers was reported any adverse effect or complication, which suggests a high safety of this procedure.

Salicylic acid peel

First, let's keep in mind that this peeling is formally contra-indicated in patients allergic to salicylic acid. The percutaneous absorption of salicylic acid can lead to salicylism. In its mild form, symptoms are rapid breathing, ringing in the ears, hearing loss, dizziness, nausea, vomiting and abdominal pain. In more severe forms, alterations in the central nervous system with mental disturbances may even be noticed. Other possible complications are allergic reactions (rare) and post-inflammatory hyperpigmentation [1]. Patients should be advised to not take too much aspirin immediately after the peeling session, because it can have synergistic effects [14].

Pyruvic acid peel

The erythema resulting from the treatment with pyruvic acid can last from 15 days to two months [1]. Pyruvic acid can decompose over time, forming carbon dioxide gas and acetaldehyde; these vapours, if inhaled, may be caustic and irritating to the upper respiratory tract [1]. It is important to note that pyruvic acid peeling is a product whose penetration is unpredictable, and thus must be used with caution [1]. Its very fast penetration can lead to the formation of scars [8].

Retinoic acid peel

All publications regarding this procedure noted a particular high tolerability and efficacy without adverse events [31—34]. Another interesting fact was the occurrence of few adverse effects in a group of patients with high phototype (IV in 50 % of the patients), evidencing the high safety level of this Peeling [34]. All effects, such as erythema and desquamation, appear to be mild and transient, taking place in the immediate post-peeling [34].

Mandelic acid peel

Mandelic acid, because of its large molecular weight (MW), tends to remain on the skin surface longer, penetrates stratum corneum slowly thus producing a uniform epidermal effect. It is associated with less stinging and burning as compared to the other lower-MW alpha hydroxy acid. It appears to be an ideal peeling agent for sensitive skin and is well tolerated [35].

Phenol peel

Phenol has hepatic metabolism and renal excretion and is toxic when used in high doses. Between 20 and 25 % of the amount absorbed by the liver is conjugated to glucuronic acid and sulfuric acid and then excreted. Seventy to 80 % of phenol absorbed is excreted via urine within 15 to 20 minutes after its application [13]. Therefore, when using a phenol peel, the face is divided into at least five regions, and the product is applied to each region with 15-minute time intervals, allowing the concentration absorbed to be eliminated via urine without causing cardiac problems [36, 37]. Existence of heart, kidney and hepatic disease are an absolute contra-indication to phenol peel [38]. To maximize phenol elimination and minimize systemic complications, patients are hydrated with intravenous fluids and followed with cardiac monitoring [38]. Cardiotoxicity is the most observed systemic effect caused by phenol peeling, and more systemic effects are likely to appear with higher doses [14]. Phenol can produce arrhythmias even if normal heart function was present before [39]. The occurrence of arrhythmias is unrelated to age or sex. Thirty minutes after a phenol peel, a patient can experience tachycardia followed by premature ventricular contractions, bigeminy, paroxysmal atrial tachycardia, and ventricular tachycardia [15]. Some of these symptoms progress to atrial fibrillation [38]. To avoid complications, phenol peels should not be applied widely. Phenol peels associated with a medium depth applied regionally

are safer than applying phenol to the entire face [13]. According to a study [40], from a total of 181 patients who were treated by phenol peel, cardiac arrhythmia during the procedure was only recorded in 12 patients (6.6 %). Cardiac arrhythmia was more common in patients with diabetes, hypertension, and depression. Laryngeal oedema is a rare complication in patients undergoing phenol peels. Symptoms of stridor, hoarseness, and tachypnea develop within 24 hours after peeling and subside within another 24 hours after inhalation therapy with heated aerosol mist is begun [41]. This complication may be prevented by the use of antihistamines prior to the procedure [15]. Another complication is the appearance of pigmentation alterations, as a result of the inflammatory process. Hypopigmentation may also occur as a result of toxicity of phenol to melanocyte, but this is rare. The loss of pigmentation of the skin varies according to the patient and his/her skin type [38]. Appearance of ectropia, with contraction of the lower eyelid may also possibly occur [38]. Appearance of prolonged erythema that may persist during a period varying from two to four months after the deep peeling may also occur. It may be treated with a 2.5 percent hydrocortisone-base cream [42]. Another complication may be the appearance of deeper scars in post-peeling, possibly permanent ones. The most common regions affected are the lips, eyelids and mandible [42].

Conclusions

Chemical peelings must be strictly medical procedures, performed by trained practitioners. A good selection of patients, and the choice of the right peeling agent, according to the needs of the patient and his/her medical history, is compulsory. Pre-peeling treatment is also of high importance and must not be neglected. Of course, the procedure itself has a key role, and a poor knowledge of the same by the physician may lead to disastrous consequences. After the peeling session(s) we must obtain the acceptance from the patient as regards his/her compliance to post-peeling care. Never forget to inform the patient of the potential complications and always establish a good balance between the patient's expectations and reality. In case of complications, a good knowledge and understanding of the same is necessary from the physician. This permits to address them in the best possible manner to avoid an unfavourable outcome. Always keep in mind that a dissatisfied patient with a partial result that can be easily resolved with a new application is better than a dissatisfied patient with complications, such as the development of deep scars, requiring difficult treatment [13].

References

1. Figueiredo Yokomizo V.M., Henneberg Benemond T.M., Chisaki C., Henneberg Benemond P. Chemical peels:review and practical applications // Surg. Cosmet. Dermatol.— 2013.— Vol. 5 (1).— P. 5868.
2. Clark E., Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels // Clin. Dermatol.— 2008.— Vol. 26 (2).— P. 209—218.
3. Mendelsohn J.E. Update on chemical peels // Otolaryngol. Clin. North Am.— 2002.— Vol. 35.— P. 55—72.
4. Grover C., Reddu B.S. The therapeutic value of glycolic acid peels in dermatology // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.— 2003.— Vol. 69 (2).— P. 148—150.
5. Lim J.T., Tham S.N. Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women // Dermatol. Surg.— 1997.— Vol. 23 (3).— P. 177—179.
6. Banga G., Patel K. Glycolic Acid peels for nail rejuvenation // J. Cutan. Aesthet. Surg.— 2014.— Vol. 7 (4).— P. 198—201.
7. Sharquie K.E., Al-Tikreety M.M., Al-Mashhadani S.A. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma // Dermatol. Surg.— 2005.— Vol. 31 (2).— P. 149—154.
8. Sarkar R., Bansal S. Chemical Peels for Melasma in Dark-Skinned Patients // J. Cutan. Aesthet. Surg.— 2012.— Vol. 5 (4).— P. 247—253.
9. Wójcik A., Kubiak M., Rotsztejn H. Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women // Postep Derm. Alergol.— 2013.— N 3.— P. 140—145.
10. Committee for Guidelines of Care for Chemical Peeling. Guidelines for chemical peeling in Japan (3rd edition) // J. Dermatol.— 2012.— Vol. 39.— P. 321—325.
11. Drake L.A., Dinehart S.M., Goltz R.W. et al. Guidelines of care for chemical peeling // J. Am. Acad. Dermatol.— 1995.— Vol. 33.— P. 497—503.
12. Anitha B. Prevention of Complications in Chemical Peeling // J. Cutan. Aesthet. Surg.— 2010.— Vol. 3 (3).— P. 186—188.
13. Costa I.M.C., Silva Damasceno P., Costa M.C., Pati Gomes K.G. Review in peeling complications // J. Cosmet. Dermatol.— 2017. Ahead of publishing.
14. Tung R.C., Rubin M.G. Procedures in Cosmetic Dermatology Series: Chemical Peels / Edn. St. Louis.— 2nd.— MO: Saunders Elsevier, 2011.
15. Nikalji N., Godse K., Sakhiya J. et al. Complications of medium depth and deep chemical peels // J. Cutan. Aesthet. Surg.— 2012.— Vol. 5.— P. 254—260.
16. Levy L.L., Emer J.J. Complications of minimally invasive cosmetic procedures:prevention and management // J. Cutan. Aesthet. Surg.— 2012.— Vol. 5.— P. 121—132.
17. Gadelha A.R., Costa I.M.C. Cirurgia dermatologica em consultorio / Edn. São Paulo: Atheneu, 2009.— 2nd.— P. 71—75.
18. Carvalho Costa I.M., Carvalho Mesquita K. Treating papular nodular lesions of rosacea with a medium chemical peel // Surg. Cosmet. Dermatol.— 2010.— Vol. 2 (3).— P. 237—239.
19. Ferreira Velho N., Eduardo P., Machado de Moraes A. Peeling químico superficial para o tratamento de manutenção da rosácea // Surg. Cosmet. Dermatol.— 2010.— Vol. 2 (4).— P. 340—341.
20. Singh-Behl D., Tung R. Chemical peels // Alam M., Gladstone H.B., Tung R.C., eds. Requisites in Dermatology: Cosmetic Dermatology. Philadelphia, PA: Elsevier Ltd, 2009.— P. 83.
21. Dmytryshyn J.R., Gribble M.J., Kassen B.O. Chemical face peel complicated by toxic shock syndrome. A case report // Arch. Otolaryngol.— 1983.— Vol. 109.— P. 170—171.
22. LoVerme W.E., Drapkin M.S., Courtiss E.H., Wilson R.M. Toxic shock syndrome after chemical face peel // Plast. Reconstr. Surg.— 1987.— Vol. 80.— P. 115—118.

23. Sarkar R., Garg V., Bansal S. et al. Comparative Evaluation of Efficacy and Tolerability of Glycolic Acid, Salicylic Mandelic Acid, and Phytic Acid Combination Peels in Melasma // Dermatol. Surg.— 2016.— Vol. 42 (3).— P. 384—391.
24. Perić S., Bubanj M., Bubanj S., Jančić S. Side effects assessment in glicolyc acid peelings in patients with acne type I // Bosn. J. Basic Med. Sci.— 2011.— Vol. 11 (1).— P. 52—57.
25. Foti C., Romita P., Ettorre G. et al. Allergic contact dermatitis caused by resorcinol and sodium dehydroacetate in a patient with leg ulcers // Contact. Dermatitis.— 2016.— Vol. 74 (6).— P. 383—384.
26. Kimura A., Kanazawa N., Li H.J. et al. Influence of chemical peeling on the skin stress response system // Exp. Dermatol.— 2012.— Vol. 21 (Suppl. 1).— P. 8—10.
27. Liu H., Katchemoune A., Rashid R.M. Chemical burn following 50 % trichloroacetic acid for acne: Presentation of a case and a focused review // J. Derm. Dermatol. Surg.— 2016.— Vol. 20 (1).— P. 71—74.
28. Sachdeva S. Lactic acid peeling in superficial acne scarring in Indian skin // J. Cosmet. Dermatol.— 2010.— Vol. 9 (3).— P. 246—248.
29. Al-Mokadem S., Al-Aasser O., Nassar A., Al-Sharkawy E.A. Easy phytic peel as a therapeutic agent in acne vulgaris and melasma // Egypt. J. Dermatol. Venerol.— 2013.— Vol. 33.— P. 6—11.
30. Deprez P. Easy phytic solution:a new alpha hydroxy acid peel with slow release and without neutralization // Int. J. Cosm. Surg. Aesth. Derm.— 2003.— Vol. 5.— P. 45—51.
31. Cucé L.C., Bertino M.C., Scattone L., Birkenhauer M.C. Tretinoin peeling // Dermatol. Surg.— 2001.— Vol. 27 (1).— P. 12—14.
32. Khunger N., Sarkar R., Jain R.K. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of Melasma in dark-skinned patients // Dermatol. Surg.— 2004.— Vol. 30 (5).— P. 756—760.
33. Ghersetich I., Troiano M., Brazzini B. et al. Melasma: treatment with 10 % tretinoin peeling mask // J. Cosmet. Dermatol.— 2010.— Vol. 9 (2).— P. 117—121.
34. Magela Magalhães G., Melo Borges M.F., Raissa de Carvalho Queiroz A et al. Double-blind randomized study of 5 % and 10 % retinoic acid peels in the treatment of melasma:clinical evaluation and impact on the quality of life // Surg. Cosmet. Dermatol.— 2011.— Vol. 3 (1).— P. 17—22.
35. Sarkar R., Garg V., Bansal S. et al. Comparative Evaluation of Efficacy and Tolerability of Glycolic Acid, Salicylic Mandelic Acid, and Phytic Acid Combination Peels in Melasma // Dermatol. Surg.— 2016.— Vol. 42 (3).— P. 384—391.
36. Glogau R.G., Matarasso S.L. Chemical Peels // Dermatol. Clin.— 1995.— Vol. 13.— P. 263—274.
37. Stuzin J.M. Phenol peeling and the history of phenol peeling // Clin. Plast. Surg.— 1998.— Vol. 25.— P. 1—8.
38. Velasco M.V.R., Okubo F.R., Ribeiro M.E. et al. Rejuvenescimento da pele por peeling quimico:enfoque no peeling de fenol // An. Bras. Dermatol.— 2004.— Vol. 79.— P. 91—99.
39. Gross B.G. Cardiac arrhythmias during phenol face peeling // Plast. Reconstr. Surg.— 1984.— Vol. 73.— P. 590—594.
40. Landau M. Cardiac complications in deep chemical peels // Dermatol. Surg.— 2007.— Vol. 33.— P. 190—193.
41. Klein D.R., Little J.H. Laryngeal edema as a complication of chemical peel // Plast. Reconstr. Surg.— 1983.— Vol. 71.— P. 419—420.
42. Litton C., Trinidad G. Complications of chemical face peeling as evaluated by a questionnaire // Plast. Reconstr. Surg.— 1981.— Vol. 67 (6).— P. 738—749.

К. Діл

Університет Гульєльмо Марконі, Рим, Італія

Хімічні пілінги у дерматології Частина II. Практичне застосування, ускладнення і способи їх усунення

Попри зростання кількості пілінгів, дерматологи часто бояться використовувати їх у повсякденній практиці через недостатнє знання способів їх застосовування і побоювання ускладнень для пацієнтів. У цій статті ми детально розглядаємо практичне застосування різних категорій пілінгів і можливі ускладнення, а також оптимальні способи їх усунення.

Ключові слова: хімічний пілінг, гліколева кислота, трихлороцтова кислота, саліцилова кислота, феноловий пілінг, попередній пілінг, постпілінг, побічні ефекти, ускладнення.

К. Дил

Университет Гульельмо Маркони, Рим, Италия

Химические пилинги в дерматологии Часть II. Практическое применение, осложнения и способы их устранения

Несмотря на растущее количество пилингов, дерматологи часто боятся использовать их в своей повседневной практике из-за недостаточного знания способов их применения и опасений относительно осложнений для пациентов. В этой статье мы подробно рассматриваем практическое применение различных категорий пилингов и возможные осложнения, а также оптимальные способы их устранения.

Ключевые слова: химический пилинг, гликолевая кислота, трихлоруксусная кислота, салициловая кислота, феноловый пилинг, предварительный пилинг, постпилинг, побочные эффекты, осложнения.

Дані про автора:

Dr. Christian Diehl, Department of Dermatology, Universitá Degli Studi Guglielmo Marconi
Via Plinio, 44, 00193, Rome, Italy. E-mail: chdiehl@hotmail.com

УДК 616.5: 616.379-008.64 ISSN 1727-5741

Л.О. Наумова, Л.О. Приступюк, В.М. Конах
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Шкірні ураження при цукровому діабеті

Мета роботи — вивчення поширення уражень шкіри у хворих на цукровий діабет як маркера стану компенсації захворювання.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз доступних джерел літератури щодо шкірних уражень при цукровому діабеті.

Результати та обговорення. Цукровий діабет — хронічне метаболічне захворювання. За даними Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation), майже 285 млн дорослих у всьому світі потерпають від цукрового діабету. Він може призводити до порушення гомеостазу в шкірі, що супроводжується розвитком різних дерматозів. Щонайменше у третини хворих на цукровий діабет спостерігаються патологічні зміни на шкірі.

Висновки. У переважної кількості хворих на цукровий діабет виникають патологічні зміни на шкірі. У деяких випадках шкірні вияви можуть передувати діагнозу цукрового діабету, а в деяких вони є маркером стану компенсації цієї хвороби. Важливою є співпраця дерматологів та ендокринологів щодо запобігання розвитку тяжких уражень шкіри у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова

Цукровий діабет, ураження шкіри.

Цукровий діабет (ЦД) — хронічне метаболічне захворювання, що характеризується гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Нині постійно збільшується загальна кількість хворих на ЦД. За даними Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation), до 285 млн дорослих у всьому світі потерпають від ЦД [21]. За даними МОЗ України, 2,79 % населення України хворіють на ЦД [1]. Згідно з даними Центру медичної статистики МОЗ України, приріст показника поширеності ЦД в Україні за 2003—2013 рр. становив 55,1 %, а за первинної захворюваності — 59,2 % [1].

ЦД також уражає кровоносні судини, нервову систему, очі, нирки та шкіру, що знижує якість життя хворих. Багаторічний перебіг ЦД може призвести до порушення гомеостазу в шкірі, що виявляється розвитком різних дерматозів. Щонайменше у третини хворих спостерігаються патологічні зміни на шкірі. Зокрема, це шкірні бактеріальні та грибкові інфекції, шкірні захворювання внаслідок ускладнення діабету, а також терапії. Крім цього, патологічні вияви на шкірі можуть бути першою ознакою ЦД, а в деяких випадках й передувати встановленню діагнозу [18, 23]. Детальному огляду шкіри як прогностичному маркеру характеру перебігу ЦД мають надавати значної уваги. Відповідний огляд є важливим для лікарів-дерматологів, фахівців загальної практики, а також для діабетологів у аспекті обізнаності щодо діабетичних виявів на шкірі, а також інформованості лікарів, що деякі шкірні вияви пов'язані з аномальним метаболізмом глюкози.

Ураження шкіри у хворих на ЦД можна розподілити на кілька груп.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз доступних джерел літератури щодо шкірних уражень при ЦД.

Результати та обговорення

Маркери ЦД: свербіж шкіри (*Pruritus*), ліпоїдний некробіоз (*Necrobiosis lipoidica diabeticorum*), кільцеподібна гранульома (*Granuloma annulare*), діабетична дермопатія (*Diabetic dermopathy*), синдром товстої шкіри (Scleroderma-like syndrome/thick skin syndrome), *Acanthosis nigricans*, діабетичний пухир (*Diabetic bullae*).

Свербіж шкіри (*Pruritus*) спостерігається майже у 50 % хворих на ЦД. Це пов'язано зі зниженням гідратації рогового шару епідермісу, низьким рівнем ліпідів поверхні шкіри і зниженням секреції шкірного сала у хворих порівняно

з нормою [24]. Регулярне використання пом'якшувальних засобів може частково запобігти цьому ускладненню [20].

Ліпоїдний некробіоз (*Necrobiosis lipoidica diabeticorum*) — хронічне гранульоматозне запальне захворювання шкіри. Виявляють у 1,2—0,3 % хворих, переважно у людей віком 30— 40 років. Найчастіше локалізується на шкірі гомілок. При цьому виникають жовтувато-коричневі або бурого кольору плями з підвищеним еритематозним краєм та атрофією в центрі [8]. У більшості випадків розвиток цього дерматозу пов'язаний із ЦД. Разом із тим питання щодо кореляційної залежності між ступенем ЦД та активністю ліпоїдного некробіозу залишається дискутабельним. Зокрема, ураження шкіри можуть регресувати самостійно або виразкуються із вторинним інфікуванням [5, 10].

Кільцеподібну гранульому (*Granuloma annulare*) виявляють майже у 40 % хворих на ЦД [13]. Клінічні шкірні ознаки: зазвичай на кінцівках виникають блідо-рожеві папули, які утворюють кільця з видимо здоровою шкірою в центрі, без атрофії. Суб'єктивними скаргами не супроводжуються. Під час гістопатологічного дослідження виявляють гранульоматозну інфільтрацію лімфоцитів і гістіоцитів з центральною ділянкою виродженого колагену та кілька гігантських клітин у дермі [9].

Діабетичний пухир (*Diabetic bullae*) виявляють у 0,5 % хворих на ЦД. Він виникає на ногах. Ізольований і щільний, з геморагічним або серозним вмістом. Ділянки тулуба уражає рідко [1]. Патогенез діабетичного пухира невідомий. Вважають, що діабетична ангіопатія призводить до ураження шкіри, а полінейропатія може пояснити розташування цих клінічних виявів на нижніх кінцівках. Спонтанне утворення пухирів, особливо ізольованих, на нижніх кінцівках має насторожити лікаря щодо скринінгу ЦД [12]. Ускладнення може виявлятися у вигляді вторинної хронічної виразки або бактеріального інфікування.

Чорний акантоз (*Acanthosis nigricans*). На згинальних поверхнях шкіри, зазвичай у ділянках шиї та під пахвами, з'являються темно-коричневі або чорні бляшки. Патогенез цього дерматозу пов'язують із високою концентрацією інсуліну, що зв'язується з інсуліноподібним фактором росту рецепторів, який стимулює проліферацію кератиноцитів [19]. Гістологічно акантоз характеризується проліферацією епідермальних кератиноцитів і фібробластів та потовщенням рогового шару шкіри. Акантоз може бути індикатором злоякісних новоутворень, зокрема аденокарциноми травного каналу. Однак найчастіше він асоціюється з резистентністю до інсуліну й ожирінням. Поширеність збільшується в зв'язку з ростом кількості хворих на ЦД 2-го типу та метаболічним синдромом [14]. Акантоз є важливим клінічним маркером при ЦД, його наявність повинна привернути увагу лікарів щодо інсулінорезистентності.

Еруптивні ксантоми — ознака порушення ліпідного метаболізму, зокрема з гіпертригліцеридемією та нагромадженням ліпопротеїдів дуже низької щільності. Клінічно виявляється червоними папулами з жовтуватим відтінком, згрупованим на розгинальних поверхнях шкіри та сідниць [4]. Вони свідчать про недостатньо контрольований ЦД.

Група інфекцій шкіри. Порушення проникності шкірного бар'єра внаслідок тривалої гіперглікемії у хворих на ЦД призводить до підвищеної сприйнятливості до бактеріальних інфекцій. Бактеріальні та грибкові інфекції шкіри зазвичай спостерігаються у кожного другого хворого на ЦД. Рецидиви бактеріальних інфекцій, такі як *impetigo contagiosa*, абсцес, фолікуліт, бешиха, еритразма, а також інші грибкові ураження шкіри, повинні насторожити лікарів щодо ЦД [16]. Висока концентрація глюкози в епідермісі хворих на ЦД є ідеальним середовищем для сапрофітних організмів, таких як дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У 15—28 % хворих реєструють інфекції, спричинені грибами роду *Candida* [15]. Таким чином, хронічні рецидивні кандидози можуть бути сигналом для визначення рівня глюкози у крові з метою вилучення у таких хворих ЦД.

Шкірні захворювання, пов'язані з діабетичною нейропатією та ангіопатіями. Ангіо- та нейропатії належать до найпоширеніших ускладнень ЦД, що призводять до ретинопатії, нефропатії, нейропатії та шкірних виявів.

Діабетична виразка та синдром діабетичної стопи. Розвитку синдрому діабетичної стопи передує поява омозолілості в зонах підвищеного тиску на стопі внаслідок мікро- або макроангіопатії, периферичної нейропатії [22]. Тривалий перебіг синдрому діабетичної стопи призводить у частини пацієнтів до ампутації кінцівки. Разом із тим правильно підібране взуття та регулярний огляд стоп може запобігти ампутації. Крім того, у хворих на ЦД довше гояться рани, оскільки гіперглікемія призводить до зниження сигналізації медіаторів (нейропептидів і запальних цитокінів), що ускладнює регенерацію [6]. Регулярний догляд за ногами і виявлення порушень на ранніх етапах, зокрема мозолів, зменшує ризик виникнення синдрому діабетичної стопи.

Ускладнення терапії ЦД. *Шкірні реакції на інсулін.* Класичним несприятливим ефектом інсуліну є ліпоатрофія в ділянці ін'єкції, що характеризується втратою підшкірної основи. Вияви ліпоатрофії значно зменшилися після введення очищеного інсуліну [2]. Також можуть спостерігатися ліпогіпертрофії, що характеризуються збільшенням локальної підшкірної основи. Це найпоширеніший побічний ефект інсулінотерапії на шкірі, що спостерігається майже у 27 % хворих на ЦД [25].

Місцеві алергійні реакції на терапію інсуліном, такі як свербіж, еритема, папули і кальцифікації, спостерігаються менше ніж у 1 % хворих на ЦД, оскільки нині використовують високоочищений інсулін [17].

Шкірні реакції на оральні антидіабетичні препарати спостерігаються досить рідко. Алергійні реакції у вигляді токсикодермії можуть виникати в разі використання метформіну [11]. Фотосенсибілізацію зумовлюють препарати сульфанілсечовини [7].

Висновки

Аналіз літературних даних свідчить, що майже в усіх хворих на цукровий діабет виявляють шкірні вияви. У деяких випадках вони можуть передувати встановленню діагнозу цукрового діабету, а інколи є маркером стану компенсації хвороби. Тісна співпраця лікарів-дерматологів та ендокринологів украй важлива в аспекті комплексного обстеження й постійного спостереження за хворими на цукровий діабет з метою запобігання розвитку тяжкої шкірної патології.

Список літератури

1. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік // Ендокринологія. — 2015. — Додаток 1. — Т. 20, № 1. — 38 с.
2. Anand K.P., Kashyap A.S. Bullosis diabeticorum // Postgrad. Med. J. — 2004. — Vol. 80. — P. 354—357.
3. Beltrand J., Guilmin-Crepon S., Castanet M. et al. Insulin allergy and extensive lipoatrophy in child with type 1 diabetes // Horm. Res. — 2006. — Vol. 65. — P. 253—260.
4. Bito T., Kawakami C., Shimajiri S. et al. Generalized eruptive xanthoma with prominent deposition of naked chylomicrons: evidence for chylomicrons as the origin of urate-like crystals // J. Cutan. Pathol. — 2010. — Vol. 37. — P. 1161—1163.
5. Clayton T.H., Harrison P.V. Successful treatment of chronic ulcerated necrobiosis lipoidica with 0.1 % topical tacrolimus ointment // Br. J. Dermatol. — 2005. — Vol. 152. — P. 581—582.
6. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7—8 April 1999, Boston, Massachusetts. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1354—1360.
7. Fujii S., Nakashima T., Kaneko T. Glibenclamide-induced photosensitivity in a diabetic patient with erythropoietic protoporphyria //Am. J. Hematol. — 1995. — Vol. 50. — P. 223.
8. Gottrup F., Karlsmark T. Leg ulcers: uncommon presentations. // Clin. Dermatol. — 2005. — Vol. 23. — P. 601—611.
9. Goucha S., Khaled A., Kharfi M. et al. Granuloma annulare // G. Ital. Dermatol. Venereol. — 2008. — Vol. 143. — P. 359—363.
10. Jiquan S., Khalaf A.T., Jinquan T. et al. Necrobiosis lipoidica: a case with histopathological findings revealed asteroid bodies and was successfully treated with dipyridamole plus intralesional triamcinolone // J. Dermatolog. Treat. — 2008. — Vol. 19. — P. 54—57.
11. Koca R., Altinyazar H.C., Yenidunya S. et al. Psoriasiform drug eruption associated with metformin hydrochloride: a case report // Dermatol. Online J. — 2003. — Vol. 9. — P. 11.
12. Larsen K., Jensen T., Karlsmark T. et al. Incidence of bullosis diabeticorum — a controversial cause of chronic foot ulceration // Int. Wound J. — 2008. — Vol. 5. — P. 591—596.
13. Li A., Hogan D.J., Sanusi I.D. et al. Granuloma annulare and malignant neoplasms // Am. J. Dermatopathol. — 2003. — Vol. 25. — P. 113—116.
14. Litonjua P., Pinero-Pilona A., Aviles-Santa L. et al. Prevalence of acanthosis nigricans in newly-diagnosed type 2 diabetes // Endocr. Pract. — 2004. — Vol. 10. — P. 101—106.
15. Lugo-Somolinos A., Sanchez J.L. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes // J. Am. Acad. Dermatol. — 1992. — Vol. 26. — P. 408—410.
16. Mahajan S., Koranne R.V., Sharma S.K. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. — 2003. — Vol. 69. — P. 105—108.
17. Naf S., Esmatjes E., Recasens M. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 634—635.
18. Perez M.I., Kohn S.R. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1994. — Vol. 30. — P. 519—531.
19. Savage D.B., Semple R.K., Chatterjee V.K. et al. A clinical approach to severe insulin resistance // Endocr. Dev. — 2007. — Vol. 11. —P. 122—132.
20. Seite S., Khemis A., Rougier A. et al. Importance of treatment of skin xerosis in diabetes // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2011. — Vol. 25. — P. 607—609.
21. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 87. — P. 4—14.
22. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — P. 217—228.
23. Wahid Z., Kanjee A. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus // J. Pak. Med. Assoc. — 1998. — Vol. 48. — P. 304—305.
24. Yamaoka H., Sasaki H., Yamasaki H. et al. Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33. — P. 150—155.
25. Young R.J., Hannan W.J., Frier B.M. et al. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption // Diabetes Care. — 1984.— Vol. 7. — P. 479—480.

Л.А. Наумова, Л.А. Приступюк, В.Н. Конах

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Кожные поражения при сахарном диабете

Цель работы — изучение распространения поражений кожи у больных сахарным диабетом как маркера состояния компенсации заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ доступных источников литературы по вопросу кожных поражений при сахарном диабете.

Результаты и обсуждение. Сахарный диабет — хроническое метаболическое заболевание. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), около 285 млн взрослых во всем мире страдают от сахарного диабета. Он может привести к нарушению гомеостаза в коже, которое проявляется развитием различных дерматозов. По меньшей мере в трети больных сахарным диабетом наблюдаются патологические изменения на коже.

Выводы. У большинства больных сахарным диабетом возникают патологические изменения на коже. В некоторых случаях кожные проявления могут предшествовать диагнозу сахарного диабета, а в некоторых они являются маркером состояния его компенсации. Важным является сотрудничество дерматологов и эндокринологов по предупреждению развития тяжелых поражений кожи у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, поражения кожи.

L.O. Naumova, L.O. Prystupiuk, V.M. Konakh

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Skin manifestation of diabetes

Objective — to study the spread of skin lesions in patients with diabetes as marker of the disease compensation state.

Materials and methods. Retrospective analysis was conducted of avaliable literature on the problem of skin lesions in patients with diabetes.

Results and discussion. Diabetes is a chronic metabolic disease. According to the International Diabetes Federation, about 285 mln. adults worldwide suffer from diabetes. It can lead to disruption of homeostasis in the skin, which is manifested by the development of various dermatoses. At least onethird of all patients with diabetes mellitus have abnormal skin changes.

Conclusions. In the vast majority of patients with diabetes, pathological changes occur on the skin. In some cases, skin manifestations may precede the diagnosis of diabetes, and in some cases they are a marker of the state of compensation for diabetes. Cooperation of dermatologists and endocrinologists is mportant for preventing the development of severe skin lesions in diabetic patients.

Key words: diabetes, skin lesions.

Дані про авторів:

Наумова Людмила Олександрівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: nlo.naumova@gmail.com
Приступюк Лев Олександрович, асист. кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Конах Валентина Миколаївна, асист. кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

УДК 616.521-092-074:543.272.3 ISSN 1727-5741

В.В. Гілюк
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Значення метаболітів ендогенного азоту оксиду для розвитку патологічних станів організму. Дослідження рівня метаболітів азоту оксиду в крові та стану мікроциркуляції в шкірі хворих на справжню екзему

Мета роботи — на підставі аналізу літературних даних про роль азоту оксиду в патогенезі низки хронічних дерматозів дослідити рівні метаболітів ендогенного азоту оксиду (нітратів, нітритів) у периферичній крові та мікроциркуляції в шкірі хворих на справжню екзему, а також визначити вплив згаданих показників на характер клінічного перебігу цього захворювання.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 48 хворих на справжню екзему (25 чоловіків і 23 жінки) віком від 18 до 67 років. Для визначення вмісту метаболітів азоту оксиду в плазмі крові хворих використовували спектрофотометричний метод дослідження нітрит-іону на підставі реакції нітритів із реактивом Грісса. Стан мікроциркуляторного русла шкіри вивчали за допомогою лазерної допплерівської флоуметрії.

Результати та обговорення. Виявлено зростання вмісту кінцевих стабільних метаболітів азоту оксиду в периферичній крові хворих на справжню екзему. При цьому найвище вірогідно значуще зростання згаданих показників порівняно з нормою встановлено в крові хворих із дисгідротичною формою екземи тривалістю понад 10 років. У гостру та підгостру стадії перебігу реєстрували зменшення мікроциркуляції у шкірі, а в разі хронічної — зростання відповідного показника. Найсуттєвіше вірогідне порушення мікроциркуляції в шкірі встановлено у хворих на екзему тривалістю понад 10 років. Доведено кореляційний взаємозв'язок між зростанням вмісту метаболітів азоту оксиду та порушеннями мікроциркуляції у шкірі хворих на справжню екзему.

Висновки. Встановлено вплив рівня продукції метаболітів ендогенного азоту оксиду в крові хворих на справжню екзему та порушень мікроциркуляції у шкірі на характер і тяжкість клінічного перебігу цього дерматозу, що потрібно враховувати під час призначення комплексної терапії.

Ключові слова

Метаболіти ендогенного азоту оксиду, кров, мікроциркуляція, шкіра, справжня екзема.

Визначною подією останніх десятиліть у світовій науці стало з'ясування біологічної ролі азоту оксиду (NO) [20, 24, 33]. Потрібно зазначити, що спочатку азоту оксид відкрили як ендотеліальний фактор розслаблення (ЕФР), який впливає на гладенькі м'язи судин та регулює рівень тонічної напруги [20], і тільки згодом ЕФР було ідентифіковано як власне NO [24, 33]. Це відкрило нову сторінку медичної науки після багаторічної епохи пошуків механізму терапевтичного впливу нітровазодилататорів, зокрема нітрогліцерину. На честь цього відкриття у 1992 р. NO було названо молекулою року, а R.F. Furchgott, F. Murad та L.J. Ignarro присуджено Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології.

Разом із тим досі NO залишається одним із найменш досліджених метаболічних чинників у розвитку багатьох захворювань [16, 29]. Його продукують макрофаги, кератиноцити та клітини підшкірної основи і нервової системи. Він здатний інгібувати адгезію клітин крові і агрегацію тромбоцитів і запобігати ішемізації тканин та прогресуванню запальної реакції [9, 21, 26, 47]. Експресія NO здійснюється великою кількістю резидентних і запальних клітин унаслідок

окиснення амінокислоти L-аргініну до L-цитруліну за допомогою NOS, котра має три ізоформи: iNOS і дві конститутивні (nNOS і eNOS). Останні утворюють NO в низьких концентраціях (пікомолярних) через кілька секунд після стимулювання рецепторів одним із медіаторів (ацетилхоліном, брадикініном, гістаміном та ін.). Таким чином відбувається базальна регуляція тонусу судин і нейротрансмісія. Активація iNOS відбувається на рівні транскрипції та забезпечує на кілька порядків більшу продукцію NO [23, 35]. Хоча різні ізоформи NOS містяться в різних клітинах, основним джерелом NO визнають ендотелій, особливо в органах із густою мережею капілярів [6, 10, 18].

Синтезований NO дуже швидко зв'язується зі своїми мішенями, котрі поділяють на три групи. Перша — залізовмісні білки та ферменти (гуанілатциклаза, NOS, гемоглобін, ензими циклу Кребса, мітохондрій, синтезу білків і ДНК). Зв'язування NO із залізовмісною ділянкою цих біоструктур призводить до зміни його активності. Взаємодія з цими мішенями має значення для цитотоксичної дії макрофагів, розслаблення судинних м'язів, перенесення кисню, утворення АТФ і формування довгострокової пам'яті. Другу групу складають білки, котрі містять SH-сегменти. Активність великої кількості ферментів залежить від утворення дисульфідних містків. Завдяки взаємодії з SH-сегментами NO може регулювати такий важливий процес для клітин як біосинтез білка. Третю групу мішеней формують піроксинітрити, які за токсичністю в багато разів його переважають. Вони відіграють важливу роль у багатьох патофізіологічних явищах, зокрема ішемічних пошкодженнях [2, 21, 47].

Однак потрібно зауважити, що NO розкладається через кілька секунд після утворення. Разом із тим він може стабілізуватися для нагромадження та транспортування шляхом включення в комплекси, утворюючи депо в ендотелії та гладеньких м'язах. Ці депо можуть зв'язувати надлишок NO. З одного боку, здатні слугувати додатковим неферментним джерелом NO, попереджуючи його токсичний ефект, а з другого, бути додатковим неферментним джерелом NO за його дефіциту. Депонування NO відбувається в стінках кровоносних судин і починається після підвищення його концентрації в плазмі крові [8, 9].

Оскільки в біосистемах NO є дуже нестабільною сполукою, то для оцінки його продукції в макроорганізмі використовують переважно непрямі методи. У клітинних культурах він швидко перетворюється на іон нітриту (NO^-), але в присутності Fe^{2+}-гему та деяких інших перехідних металів NO_2^- перетворюється в стабільніший іон нітрату (NO^-). В умовах макроорганізму в якості метаболітів переважають нітрати. У перелік можливих проміжних продуктів входить спектр високо- та низькомолекулярних тіолів. Крім того, NO реагує з супероксиданіоном з утворенням пероксинітриту. Вимірювана концентрація тіолів або нітритів залежить від швидкості синтезу та розпаду або виведення їх. Оскільки не з'ясовано, яка частина синтезованого NO інактивується тим чи тим шляхом, вимірювання цих проміжних метаболітів не дає цілісного уявлення про загальну продукцію. Однак більшість інтермедіатів перетворюється на нітрати, які є досить стабільними і, на відміну від інших метаболітів, не підлягають швидким змінам під час забору проб і зберігання. Тому саме сумарну оцінку кількості нітритів (після їхнього відновлення до нітратів) і нітратів визнають прийнятним методом оцінки загального синтезу NO в біорідинах. Але слід враховувати, що до 50 % нітратів і нітритів, котрі містяться в плазмі крові, можуть потрапляти в організм із їжею. Точніше оцінювати продукцію NO можна шляхом вимірювання утворення $^{13}NO^{3-}$ з $^{15}N^{\omega}$-L-аргініну. Але навіть цей спосіб не дає змоги довести клітинне походження метаболіту [19, 25, 30, 41, 43]. Це пояснює епізодичність і недостатність вивчення ендогенного NO.

Нині встановлено основні функції NO стосовно судинної системи. Зокрема, NO вважають найпотужнішим з усіх відомих ендогенних вазодилататорів. Судини малого діаметра синтезують більшу кількість NO, ніж середнього та великого. За рахунок цього NO регулює периферичний опір і розподіл кровоплину в судинній мережі. Оскільки NO відповідає за тонус судин, пригнічення його синтезу або біодоступності призводить до вазоконстрикції [1, 15, 34, 42].

Складність механізмів, які реалізують дію NO, полягає в різноспрямованому впливі цього метаболіта на перебіг патологічного процесу. Це істотно позначається на інтерпретації результатів. Тому дослідження, присвячені вивченню ролі NO в розвитку низки хронічних дерматозів, є епізодичними та розрізненими, а отримані дані досить часто суперечливі. Зокрема, в окремих літературних джерелах [31] вказують, що вміст NO у сироватці крові хворих на псоріаз прямо корелює з виразністю запального процесу в шкірі, а неактивна фаза патологічного процесу характеризується низьким рівнем метаболіту. Наголошують, що NO стимулює продукцію ендотеліального фактора росту епітеліальними клітинами шкіри, що сприяє ангіогенезу та зростанню проліферації кератиноцитів. Разом із тим інші дослідники [27] вказують, що саме за низь-

ких концентрацій метаболіту здійснюється підвищена проліферація кератиноцитів. Акцентують також увагу на складності визначення рівня NO, що зумовлено наявністю кількох ізоформ NOS. Виявлено підвищену експресію аргінази-1, яка асоційована з ко-експресією iNOS у клітинах шкіри, ураженої псоріатичною висипкою [17, 38]. Так пояснюють низький рівень продукції NO кератиноцитами та гіперкератоз.

Побутує думка, що за різних патологічних процесів не спостерігається цілком позитивної або негативної дії NO за його однакової концентрації. Зокрема, в разі алергійного запалення його високий вміст може підтримувати еозинофілію та набряк тканин, але й гальмує виділення гістаміну опасистими клітинами [12].

Встановлено, що внаслідок оксидативного стресу, котрий супроводжує алергодерматози, зокрема екзему та атопічний дерматит, підвищується рівень супроксиданіону [13, 22]. NO є одним із найпотужніших природних антиоксидантів саме завдяки здатності зв'язуватися з супероксиданіоном, що призводить до руйнування вільного метаболіту, розвитку гіпоксичного стану та, вірогідно, судинної дисфункції. Ендотеліопатія може зумовити зміни в мікроциркуляторному руслі (поєднання спазму приносних судин з підвищенням в'язкості крові, зменшення швидкості кровоплину, порушення транскапілярного обміну, гіпоксія), котрі мають важливе значення для розвитку та перебігу атопічного дерматиту. За супреоксиданіон у макроорганізмі, окрім NO, конкурує супероксиддисмутаза, єдиний антиоксидантний фермент, який обриває ланцюги кисненезалежних вільнорадикальних реакцій і захищає метаболіт від розпаду. В системі антирадикального захисту бере участь глутатіонпероксидаза, яка відновлює пероксид водню до води та розчиняє гідропероксиди ліпідів і жирних кислот. Розщеплюючи гідропероксид ліпідів, глутатіонпероксидаза тим самим регулює продукцію арахідонової кислоти та зменшує запалення. У пацієнтів із атопічним дерматитом зменшується вміст NO_2^- у сироватці та знижується активність супроксиддисмутази й глутатіонпероксидази у гемоелементах. Це свідчить про істотні розлади окиснювального шляху метаболізму L-аргініну (субстрату утворення NO), послаблення антирадикального захисту по ферментативному ланцюгу [44, 45].

Встановлено, що в разі алергійного запалення в шкірі IL-4, котрий підвищує експресію eNOS, стимулює синтез NO. За значного підвищення вмісту NO утворюється пероксинітрит, який призводить до зростання ексудації й тканинного набряку та відповідно до прогресування патологічного процесу. Імуногістохімічні дослідження уражених ділянок шкіри хворих на атопічний дерматит засвідчили підвищену експресію eNOS у ендотелії судин дерми. Клінічно незмінені зони не були задіяні у цьому процесі. Збільшення рівня NO в ендотелії дерми та периваскулярно розташованих клітинах призводить до вазодилатації в разі запалення та змін імунної відповіді (пригнічення нейтрофільної реакції, підвищення вмісту Th2-лімфоцитів). Доведено, що ступінь ураження шкіри в разі атопічного дерматиту суттєво корелює з рівнем нітратів у крові [14, 37, 40].

Таким чином, доведено активну участь NO у функціонуванні мікроциркулярного русла шкіри. Однак різновекторність його дії та досить низька інформативність методів визначення вмісту в біосубстратах обмежує його значення як критерію оцінки стану судин. Тому все більшої уваги надають інструментальним засобам дослідження. Зокрема, дистанційна терографія дала змогу встановити у хворих на екзему виразні порушення калоригенних і циркуляторних процесів у ділянках ураження, пригнічуючи інфрачервоне випромінювання. Оскільки його інтенсивність в основному пов'язана з об'ємом дермального кровообігу та насиченістю гемодинаміки, порушення циркуляторних процесів свідчать про спастичний стан капілярів. Встановлено також, що зазначені зміни є суттєвіші за дисемінованої форми екземи [4].

Разом із тим вплив азоту оксиду на розвиток патології різних органів і систем людини недостатньо вивчений, хоча в останні десятиліття вивчали роль його системи в патогенезі псоріазу, атопічного дерматиту, системної склеродермії [3, 13, 16, 17, 22, 27, 31, 32, 36, 38, 46]. Даних про його роль у патогенезі екземи в доступних джерелах не виявлено.

Провідну роль у патогенезі та розвитку клінічної маніфестації екземи відіграють мікроциркуляторні розлади в шкірі [5, 28]. Зокрема, у таких пацієнтів спостерігаються зміни за типом мікроциркуляторного блоку, а саме: розширення та звивистість капілярів, венул, сповільнення в них кровоплину; пригнічення циркуляції тканинної рідини між епідермісом і дермою; зменшення фільтрації тканинної рідини з інтерстиціального простору дерми в кровоносні та лімфатичні капіляри [11]. Є дані про асоційованість концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у плазмі та еритроцитах і стану мікроциркуляції [39]. Це свідчить про доцільність комплексного вивчення змін мікроциркуляції та транскапілярного обміну, що включає ідентифікацію якісних і розрахунок кількісних

критеріїв, які характеризують порушення кровоплину. Це перспективно для удосконалення патогенетичної терапії цього дерматозу [7].

Разом із тим дослідження стану мікроциркуляції у хворих на екзему мають епізодичний і неструктурований характер. Зокрема, бракує цілісної оцінки ролі складових чинників, зокрема NO, що бере участь у його формуванні. Не з'ясовано також взаємозв'язок спрямованості і глибини судинних порушень та клінічного перебігу екземи. Не визначено критерії вибору інтегральних показників, які характеризують стан мікроциркуляторного русла шкіри, що не дає змоги адекватно оцінити ефективність лікування. Тому вважаємо актуальним подальше дослідження мікроциркуляторних розладів у шкірі хворих на екзему. Це сприятиме удосконаленню комплексної терапії та підвищенню ефективності надання медичної допомоги пацієнтам.

Таким чином, загальновизнано активну участь NO у функціонуванні мікроциркуляторного русла шкіри. Разом із тим поглиблені дослідження ролі NO у розвитку екземи не проводили. Крім того, з огляду на багатовекторність впливу складно окреслити його вазотропний ефект. Порівняння результатів сприятиме адекватній інтерпретації даних та обґрунтуванню терапії.

Мета роботи — на підставі аналізу літературних даних про роль азоту оксиду в патогенезі низки хронічних дерматозів дослідити рівні метаболітів ендогенного азоту оксиду (нітратів, нітритів) у периферичній крові та мікроциркуляції в шкірі хворих на справжню екзему, а також визначити вплив відповідних показників на клінічний перебіг цього захворювання.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням в умовах стаціонару клінічних баз кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця перебували 48 хворих на справжню екзему. Чоловіків було 25, жінок — 23. Переважали пацієнти віком від 31 до 40 та від 41 до 50 років (відповідно 14 і 13 осіб).

Згідно з анамнезом, тривалість захворювання становила від 6 міс до 20 років, найчастіше — від 5 до 10 років і від 10 до 15 років (відповідно 17, або 35,4 %, і 12, або 25,0 % осіб), дещо рідше — до 5 років і від 15 до 20 років (відповідно 9, або 18,8 %, і 10, або 20,8 %).

Серед хворих на справжню екзему домінували будівельники, робітники промислових підприємств і водії (відповідно 14, або 29,2 %, 13, або 27,1 %, і 9, або 18,7 %), тобто пацієнти, котрі змушені контактувати з хімічними речовинами.

Таблиця 1. **Екзогенні та ендогенні чинники, які спричинили справжню екзему**

Екзогенні та ендогенні чинники	Кількість хворих	
	Абс.	%
Нервово-психічні чинники (конфліктні ситуації, хвороба та смерть близьких, соціальні негаразди)	8	16,7
Бактеріальні та вірусні інфекції	6	12,5
Фізико-хімічні чинники (переохолодження, перегрівання, гіперінсоляція, мийні засоби)	4	8,3
Механічні чинники (травми)	2	4,2
Нез'ясовані чинники	28	58,3
Разом	48	100

Аналіз чинників, які могли спричинити екзему у хворих, наведено в табл. 1.

Отже, серед причин, що ініціювали екзему, хворі вказували на нервово-психічні чинники, бактеріальні та вірусні інфекції, фізико-хімічні чинники й механічні травми. Однак 28 (58,3 %) пацієнтів не змогли з чим-небудь пов'язати дебют дерматозу.

Для вивчення вмісту метаболітів NO в плазмі крові хворих використовували спектрофотометричний метод визначення нітрит-іону на підставі реакції нітритів з реактивом Грісса. Стан мікроциркуляторного русла шкіри досліджували за допомогою лазерної допплерівської флоуметрії. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб відповідного віку. Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Exel 2000.

Результати та обговорення

Найчастіше пацієнти хворіли на гострі респіраторно-вірусні інфекції (45, або 92,5 %).

Супутню патологію діагностовано у 32 (66,7 %) хворих, а саме: морбідний стан травного каналу (гепатохолецистит, панкреатит, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки) — у 9 (18,7 %); ураження серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, стенокардія спокою та напруження, артеріальна гіпертензія) — у 8 (16,7 %); хвороби нервової системи (вегето-судинна дистонія, астено-невротичний синдром, парези) — у 6 (12,5 %); патологія периферичного кровообігу (варикозне розширення вен нижніх кінцівок, тромбофлебіт, облітеруючий ендартеріїт) — у 4 (8,3 %); ендокринної системи (тиреотоксикоз, цукровий діабет) — у 3 (6,3 %); нирок і сечови-

Таблиця 2. **Розподіл хворих на справжню екзему за клінічними стадіями**

Стадія	Кількість хворих	
	Абс.	%
Гостра	23	47,9
Підгостра	14	29,2
Хронічна	11	22,9
Разом	48	100

відних шляхів (пієлонефрит, цистит) — у 2 (4,2 %). Гінекологічну патологію (постоваріоектомічний синдром, фіброміома матки, полікістоз яєчників) діагностовано у 4 (17,4 %) жінок. У 8 (16,7 %) пацієнтів спостерігався коморбідний стан.

Розподіл хворих за клінічними стадіями екземи наведено в табл. 2.

Таким чином, у 23 (47,9 %) пацієнтів діагностовано гостру стадію екземи, у 14 (29,2 %) — підгостру та у 11 (22,9 %) — хронічну.

44 (91,6 %) хворих у минулому лікувалися в стаціонарних або амбулаторних відділеннях ШВД з використанням стандартизованих методів і засобів терапії: кортикостероїдів («Дипроспан», преднізолон, дексаметазон), плазмоферезу, підшкірної оксигенотерапії, седативних («Біфрен», «Седафітон», «Персен», «Ново-Пасит»), імунотропних («Тималін», «Циклоферон», «Неовір»), ферментних («Вобензим», хімотрипсин, «Лідаза»), антигістамінних («Лоратадин», «Еріус», «Кларитин») препаратів і вітамінів (B_1, B_2, B_6, B_{12}, B_{15}, A, E, C). Місцево призначали УФО, примочки з водними розчинами борної кислоти, резорцину, топічні кортикостероїди («Локоїд», «Елоком», «Целестодерм», «Тридерм», «Адвантан» та ін. Однак ремісії мали нестійкий характер або їх не вдалося досягнути.

Тривалість останньої клінічної ремісії до рецидиву, з приводу якого звернулися по медичну допомогу, наведено в табл. 3.

Отже, найбільшу питому вагу має група пацієнтів з короткочасною (до 6 міс) останньою клінічною ремісією. Другу позицію посідає контенгент осіб без ремісій (9—18,7 %). У 6 (12,5 %) пацієнтів встановлено дебют захворювання.

Опитування хворих дало змогу з'ясувати вплив на тривалість ремісій строків виникнення дерматозу та адекватності призначуваного раніше лікування. Зокрема, зростанню частоти та тривалості загострень сприяли: пролонгований перебіг патологічного процесу, нераціональність терапевтичної тактики, психоемоційна лабільність, порушення аліментарного режиму (вживання цитрусових, алкоголю, меду), прийом медикаментів з іншого приводу. Нерідко рецидиви характеризувалися появою дисемінованих елементів висипки, торпідних до призначуваних лікарських засобів.

Згідно з клінічною формою перебігу справжньої екземи, у 21 пацієнта діагностовано дисгідротичну форму, у 11 — суху монетоподібну, у 9 — пруригінозну, у 7 — псоріазоподібну.

У хворих з дисгідротичною формою екземи на бічних поверхнях пальців рук, на долонях, підошвах, а також на тулубі та передпліччях спостерігалися дрібні щільні пухирці діаметром 1—3 мм або багатокамерні пухирці з прозорим вмістом. У хворих із сухою монетоподібною формою справжньої екземи на різних ділянках шкіри виявляли плями та папули червоно-рожевого кольору, вкриті лусочками, під якими були пухирці або ерозії.

За пруригінозної форми екземи у хворих спостерігалися дрібні (діаметром до 1—3 мм) папуло-везикули, які локалізувалися на обличчі, розгинальних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок. У них у ділянках ураження виникали також лущення, інфільтрація, ліхеніфікація.

У хворих із псоріазоподібною формою справжньої екземи на шкірі верхніх та нижніх кінцівок спостерігалися червоні плями, вкриті лусочками сірувато-білого кольору, а також мікровезикули й ерозії.

Також встановлено різницю щодо поширеності шкірного екзематозного процесу. Зокрема, у 27 хворих виявлено обмежений екзематозний запальний процес, у 13 — поширений, у 8 — дифузний.

Гостру стадію справжньої екземи діагностовано у 23 хворих. У них спостерігалися виразна ексудація, яскраво-червона еритема та набряк. Навколо «материнських» осередків містилися сателітні елементи висипки у вигляді множинних пухирців і/або папуло-визикул. Суб'єктивно хворі скаржилися на свербіж і печіння. У разі підгострої стадії перебігу екземи (14 хворих) мокнуття було не таким виразним, формувалися кірочки, еритема мала блідіше забарвлення за незначного набряку. «Відсіви» спостерігалися у небагатьох хворих. Суб'єктивні відчуття були менш інтенсивними. Хронічну стадію екземи встановлено у 11 хворих. Мокнуття та пухирців не виявляли, були еритема рожево-червоного кольору, серозні кірочки і незначна інфільтрація. Хворі скаржилися на незначний інтермітуючий свербіж.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження. Патологічних відхилень щодо рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів не встановлено. У 5 пацієнтів була підвищена ШОЕ до

Таблиця 3. **Тривалість останньої клінічної ремісії у хворих на справжню екзему, міс**

Кількість хворих	Спостереження в дебюті захворювання	Ремісії не було	Тривалість клінічної ремісії					Разом
			До 6	6—12	13—24	25—36	> 36	
Абсолютна	6	9	13	7	5	5	3	48
%	12,5	18,7	27,1	14,6	10,4	10,4	6,3	100

Таблиця 4. **ПМ, σ і KV у хворих на справжню екзему**

Група хворих	Ділянки ЛДФ-дослідження	Показники		
		ПМ (M ± m) перф. од.	σ (M ± m) перф. од.	KV (M ± m) перф. од.
Хворі з гострою стадією (n = 23)	α	13,19 ± 0,82*	1,83 ± 0,16*	6,54 ± 0,51*
	β	10,58 ± 0,70*	1,60 ± 0,05*	6,65 ± 0,42*
Хворі з підгострою стадією (n = 14)	α	11,75 ± 0,65*	1,44 ± 0,12*	8,32 ± 0,69*
	β	8,41 ± 0,34*	0,78 ± 0,09*	10,02 ± 0,57*
Хворі з хронічною стадією (n = 11)	α	7,63 ± 0,42*	0,46 ± 0,03*	14,24 ± 0,72*
	β	6,32 ± 0,27*	0,54 ± 0,07*	11,98 ± 0,30*
Здорові особи (n = 15)	β	6,08 ± 0,18*	0,47 ± 0,06*	12,05 ± 0,23*

Примітка. * Вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником здорових осіб ($p < 0,05$).

15—28 мм/год, що відповідало тяжкості перебігу дерматозу та ступеню поширеності екзематозних осередків. У 4 хворих виявлено помірний лейкоцитоз (8—10,7^9 г/л) за рахунок незначного зростання вмісту еозинофілів, лімфоцитів і паличкоядерних нейтрофілів. У 3 осіб, навпаки, спостерігалася відносна лімфопенія. Це свідчить про те, що екзема не справляє специфічного впливу на клітинний склад периферичної крові.

Біохімічне дослідження крові дало змогу ідентифікувати у більшості хворих фізіологічний рівень загального білка. Лише у 3 пацієнтів незначно підвищилася його концентрація (до 95—107 г/л) за рахунок глобулінових фракцій. Активність аланін- і аспартатамінотрасфераз несуттєво (до 29—33 МО/л) зростала у 5 осіб. У загальному аналізі сечі у 3 пацієнтів виявлено сліди білка, з них у двох (хворі на пієлонефрит і цистит) 7—12 лейкоцитів і 3—8 незмінених еритроцитів у полі зору. Гіперглікемію (до 8,8 ммоль/л) виявлено у 2 хворих. Таким чином, у пацієнтів були різні стадії та клінічні варіанти перебігу справжньої екземи. Наведений аналіз поліморфізму клінічного перебігу екземи свідчить про нагальну потребу в подальшому вивченні домінуючих патогенетичних механізмів і удосконаленні терапевтичної тактики.

Виявлено зростання вмісту кінцевих стабільних метаболітів азоту оксиду у периферичній крові хворих на справжню екзему. При цьому найбільше вірогідно значуще зростання відповідних показників порівняно з нормою встановлено у крові хворих з дисгідротичною формою екземи, термін якої перевищував 10 років.

Стан мікроциркуляторного русла шкіри досліджували за допомогою ЛДФ у 48 хворих на справжню екзему. У 23 із них діагностовано гостру стадію дерматозу, у 14 — підгостру та у 11 — хронічну. Визначали ПМ, σ і KV (табл. 4).

Таким чином, у хворих з гострою та підгострою стадіями справжньої екземи зростають показники мікроциркуляції (ПМ) як у осередках ураження, так і у візуально незміненій шкірі. Зокрема, в разі гострих запальних явищ у ділянках ефлоресценцій ПМ = (13,19 ± 0,82) перф. од., у здорових — (6,08 ± 0,18) перф. од. ($p < 0,05$), а в інтактній шкірі — (10,58 ± 0,70) перф. од. ($p < 0,05$). У разі підгострого перебігу показники становили відповідно (11,75 ± 0,65) перф. од. ($p < 0,05$) і (8,41 ± 0,34) перф. од. ($p < 0,05$). Дещо інша картина спостерігалася у пацієнтів із хронічною стадією екземи. Якщо в осередках ураження ПМ вірогідно зростав до (7,63 ± 0,42) перф. од. ($p < 0,05$), то у клінічно незміненій шкірі коливався у фізіологічних межах — (6,32 ± 0,27) перф. од. ($p < 0,05$). Це свідчить про збільшення кількості еритроцитів у мікросудинах шкіри при екземі.

Середньоквадратичне відхилення показника мікроциркуляції (σ) у разі гострої стадії дерма-

тозу вірогідно зростало як у осередках ураження (до (1,83 ± 0,16) перф. од.; у нормі — (0,47 ± 0,06) перф. од.; $p < 0,05$), так і в інтактній шкірі (до (1,60 ± 0,05) перф. од.; $p < 0,05$). Аналогічним чином змінювався показник у разі підгострих запальних явищ — відповідно σ = (1,44 ± 0,12) перф. од. ($p < 0,05$) і (0,78 ± 0,09) перф. од. ($p < 0,05$). У разі хронічної стадії екземи σ, як і в шкірі, залишалося в діапазоні фізіологічних відхилень — відповідно (0,46 ± 0,03) перф. од. ($p < 0,05$) і (0,54 ± 0,07) перф. од. ($p < 0,05$). Це свідчить про напружений стан механізмів регулювання тканинного кровообігу за гострого та підгострого перебігу екземи.

Коефіцієнт варіації показника мікроциркуляції (KV) вірогідно зменшувався в разі гострої і підгострої стадій дерматозу як у осередках ураження (відповідно до 6,54 ± 0,51; у нормі — 12,05 ± 0,23; $p < 0,05$, і до 8,32 ± 0,69; $p < 0,05$), так і в інтактній шкірі (відповідно до 6,65 ± 0,42; $p < 0,05$, і до 10,02 ± 0,57; $p < 0,05$). У разі хронічної екземи в ефлоресценціях показник, навпаки, зростав до 14, 24 ± 0,72 ($p < 0,05$), залишаючись незміненим у інтактній шкірі — 11,98 ± 0,30 ($p < 0,05$). Отже, в шкірі хворих на екзему з гострою та підгострою стадіями перебігу зменшувалася мікроциркуляція і зростала в разі хронізації дерматозу.

Отже, за гострої та підгострої стадій перебігу екземи зменшувалася мікроциркуляція в шкірі хворих, а за хронічної зростала порівняно з показниками практично здорових людей. Найбільш суттєве вірогідне порушення мікроциркуляції в шкірі встановлено у хворих на екзему тривалістю понад 10 років. Доведено кореляційний взаємозв'язок між зростанням вмісту метаболітів азоту оксиду та порушеннями мікроциркуляції у шкірі хворих на справжню екзему.

Висновки

Встановлено вплив рівня метаболітів ендогенного азоту оксиду в крові хворих на справжню екзему та порушень мікроциркуляції у шкірі на характер і тяжкість клінічного перебігу цього дерматозу, що потрібно враховувати під час призначення комплексної терапії.

Список літератури

1. Андронов Е.В., Киричук В.Ф., Иванов А.Н. и др. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы // Саратовск. науч.-мед. журн. — 2007. — № 3 (17). — С. 39—44.
2. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. и др. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2002. — № 2. — С. 56—63.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. — 1998. — Т. 63, Вып. 7. — С. 867—869.
4. Иванов С.В. Дистанционная термография как метод оценки терморегуляции при некоторых аллергодерматозах // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2002. — № 3 (6). — С. 45—47.
5. Іванов С.В. Дослідження патології капілярів у хворих на екзему // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2005. — № 3 (18). — С. 140.
6. Лисицына Н.В. Медикаментозные средства, влияющие на синтез оксида азота и их место в патогенетической терапии преэклампсии // Науч. ведомости. — 2010. — № 10 (81). — С. 46—54.
7. Мавров И.И., Каруна Б.И. Некоторые показатели микроциркуляции у больных экземой // Врачеб. дело. — 1981. — № 5. — С. 102—104.
8. Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Малышев И.Ю. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе // Известия РАН. — 2002. — № 5. — С. 595—606.
9. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестн. ВТМУ. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 5—17.
10. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М. та ін. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево — судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань // Фізіол. журн. — 2004. — Т. 50. № 1. — С. 11—30.
11. Прохоренков В.И., Лубенская Я.Ю., Плотников А.В. Микроциркуляция в коже больных экземой // Вестн. дерматол. и венерол. — 1988. — № 12. — С. 17—20.
12. Смирнова И.Ю., Огородова Л.М., Деев М.А. Роль оксида азота в развитии заболеваний кожи // Вопр. совр. педиатр. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 90—94.
13. Степан Н.А., Денисенко О.І. Динаміка показників окислювального стресу у хворих на екзему при застосуванні різних методів лікування // Дерматовенерол., сексопатол. — 2016. — № 1—2 (3). — С. 81—82.
14. Becherel P.A., Chosidow O., Goff L.L et al. Inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokine expression by human keratinocytes during acute urticaria // Molecular. Medicine. — 1997. — Vol. 3, N 10. — P. 686—694.
15. Bor-Kucukatay M., Wenby R.B., Meiselman H.Y. et al. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 284, N 5. — P. 1577—1584.
16. Bruch-Gerharz D., Ruzicka T. Nitric oxide in human skin: current status and future prospects // Invest. Dermatol. — 1998. — Vol. 110, iss. 1. — P. 1—7.
17. Bruch-Gerharz D., Schnorr O., Suschek C. et al. Arginase L overexpression in psoriasis. Limitation of inducible nitric oxide synthase activity as a molecular mechanism for keratinocyte hyperproliferation // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 162, N 1. — P. 203—211.
18. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // Frontiers in Bioscience. — 2009. — Vol. 14, N 3. — P. 1—18.
19. Darley-Usmar V., Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metalions, and the vascular system // Pharm. Res. — 1996. — Vol. 13, N 4. — P. 649—662.
20. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. — 1980. — Vol. 288. — P. 373—376.
21. Grzelak A., Mazur Y., Bartosz Y. Peroxgynitrate activates K+-Cl- contrasport in human erytrhrocytes // Cell. Biol. Int. — 2001. — Vol. 25, N 11. — P. 1163—1165.
22. Guzik T.J., Adamek-Yuzik T., Czerniawska-Myzik Y. Nitric oxide metabolite levels in children and adult patients with atopic eczema / dermatitis syndrome // Allergy. — 2002. — Vol. 57, N 9. — P. 856—857.

23. Hamalainen M., Korhonen R., Moilanen E. Calcineurin inhibitors down — regulate iNOS expression by destabilising mRNA // Int. immunopharmacol.— 2008.— Vol. 88, N 3.— P. 61—66.
24. Ignarro L.J., Byrns R.E., Buga G.M., Wood K.S. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties identical to those of nitric oxide radical // Circulat. Res.— 1987.— Vol. 61.—P. 866—879.
25. Jia L., Bonaventura J., Stamler J.S. S-nitrosomyoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control // Nature.— 1996.— Vol. 380, N 1.— P. 221—226.
26. Kellogg D., Liu Y., Kosiba I., O'Donnell D. Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans // Appl. Physiol.— 1999.— Vol. 86, N 4 — P. 1185—1190.
27. Krischel V., Bruch-Gerharz D., Suschek C. et al. Biphasic effect of exogenous nitric oxide (NO) on proliferation and differentiation in skin derived keratinocytes but not fibroblasts // J. Invest. Dermatol.— 1998.— Vol. 111, N 2.— P. 286—291.
28. Letic M. Exposure to sunlight as adjuvant therapy for dyshidrotic eczema // Med. Hypotheses.— 2009.— Vol. 73, N 2.— P. 203—204.
29. Luo Y.D., Chen A.F. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing // Act. Pharmacol. Sin.— 2005.— Vol. 26, N 3.— P. 259—264.
30. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R. et al. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation // Clin. Chem. 1995.— Vol. 41, N 3.— P. 892—896.
31. Neeta Y., Vasudha B., Dakshayani P. et al. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.— 2005.— Vol. 71, N 3.— P. 175—178.
32. Ormerod A., Weller R., Copeland P. et al. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthases in psoriasis // Arch. Dermatol. Res.— 1998.— Vol. 290, N 1—2.— P. 3—8.
33. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // Nature.— 1987.— Vol. 327.— P. 524—526.
34. Reed G.L., Fitzgerald M.L., Polgar Y. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the «secrete» life of thrombocytes. // Blood.— 2000.— Vol. 96.— P. 3334—3342.
35. Ricciardolo F.L., Sterk P.J., Gaston B. et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system // Physiol. Rev.— 2004.— Vol. 84, M 2.— P. 731—765.
36. Ross R., Gillitzez C., Kleinz R. et al. Involvement of NO in contact hypersensitiviti // Int. Immunol.— 1998.— Vol. 10, N 1.— P. 61—69.
37. Rowe A., Farrell A.M., Bunker C.B. Constitutive endothelial and inducible nitric oxide synthase in inflammatory dermatoses // Brit J. Dermatol.— 1997.— Vol. 136, N 1.— P. 18—23.
38. Sikaz Akturk A., Ozdogan H.K., Bayzamgurles D. et al. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2012.— Vol. 26, N 7.— P. 833—837.
39. Su J., Kemp A.C., Varigos Y.A. et al. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost // Arch Dis. Child.— 1997.— Vol. 76, N 2.— P. 159—162.
40. Taniuchi S., Kojima T., Hara M. et al. Increased serum nitrate levels in infants with. atopic dermatitis // Allergy.— 2001. Vol. 56, N 7.— P. 693—695.
41. Vallance P. Nitric oxide in the human cardiovascular system — SKB // Brit. Y. Clin. Pharmacol.— 1998.— Vol. 45, N 5.— P. 433—439.
42. Vane J.R., Anggard, Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med.— 1990.— Vol. 323, N 1.— P. 27—36.
43. Vapaatalo H., Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function // Med. Sci Monit.— 2001.— Vol. 7, N 5.— P. 1075—1085.
44. Xei K. Activation of nitric oxide synthase gene for inhibition of cancer metastasis // J. Leukoc. Biol.— 1996.— Vol. 59, N 6.— P. 797—803.
45. Xie Q.W., Nathan C. The high — output nitric oxide path way: role and regulation // J. Leukoc. Biol.— 1994.— Vol. 56, N 5.— P. 576—582.
46. Yamamoto T., Katayama I., Nishioka K. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis // I. Rheumatol.— 1998. Vol. 25 (2).— P. 314—317.
47. Yong C.B., Hangoong J. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases // Am. Y. Physiol. Cell. Physiol.— 2003.— Vol. 285. N 2.— P. 499—508.

В.В. Гилюк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Значение метаболитов эндогенного азота оксида в развитии патологических состояний организма. Исследование уровня метаболитов азота оксида в крови и состояния микроциркуляции в коже больных истинной экземой

Цель работы — на основании анализа литературных данных о роли азота оксида в патогенезе ряда хронических дерматозов провести исследование уровня метаболитов эндогенного азота оксида (нитратов, нитритов) в периферической крови и микроциркуляции в коже больных истинной экземой, а также определить влияние соответствующих показателей на характер клинического течения этого заболевания.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 48 больных истинной экземой (25 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 18 до 67 лет. Для определения содержания метаболитов азота оксида в плазме крови больных использовали спектрофотометрический метод определения нитрит-иона на основании реакции нитритов с реактивом Грисса. Состояние микроциркуляторного русла кожи изучали с помощью лазерной допплеровской флоуметрии.

Результаты и обсуждение. Выявлен рост содержания конечных стабильных метаболитов азота оксида в периферической крови больных истинной экземой. При этом наиболее высокий достоверно значимый рост соответствующих показателей в сравнении с параметрами установлено в крови больных с дисгидротической формой экземы длительностью более 10 лет. При острой и подострой стадиях экземы уменьшалась микроциркуляция в коже, а при хронической — рост соответствующего показателя. Наиболее существенное достоверное нарушение микроцирку-

ляции в коже было установлено у больных экземой длительностью более 10 лет. Доказана корреляционная взаимосвязь между содержанием метаболитов азота оксида и нарушениями микроциркуляции в коже больных истинной экземой.

Выводы. Установлено влияние уровня продукции метаболитов эндогенного азота оксида в крови больных истинной экземой и нарушений микроциркуляции в коже на характер и тяжесть клинического течения этого дерматоза, что необходимо учитывать при разработке комплексной терапии.

Ключевые слова: метаболиты эндогенного азота оксида, кровь, микроциркуляция в коже, истинная экзема.

V.V. Hiliuk

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

Estimation of endogenous nitric oxide metabolites in development of pathological conditions of organism. Study of nitric oxide metabolites level in blood and skin microcirculation of patients with true eczema

Objective — to perform a study of the level of endogenous nitric oxide metabolites (nitrates, nitrites) in the peripheral blood and microcirculation of the skin of patients with true eczema based on the analysis of literature data on the role of nitric oxide in the pathogenesis of certain chronic dermatoses, and to determine the effect of relevant indices on the nature of the clinical course of this disease.

Materials and methods. 48 patients (25 males and 23 females) with true eczema aged 18 to 67 were under study. In order to determine the nitric oxide metabolites level in blood plasma we used a spectrophotometric method, based on the reaction of nitrite with Griess reagent. The state of skin microcirculation was assessed using laser Doppler flowmetry.

Results and discussion. We observed the increased content of the final stable metabolites of nitric oxide in the peripheral blood of patients with true eczema. The most significantly reliable growth of indicators in comparison with healthy people was found in patients with dyshidrotic eczema that persisted for more than 10 years. We registered reduction of skin microcirculation level in patients with acute and subacute stages of eczema, and growth of this parameter in patients with chronic eczema, when compared to healthy people. The most significantly reliable skin circulation disorder was observed in patients with eczema that persisted for more than 10 years. There is a proved correlation between the level of the nitric oxide metabolites levels and the skin microcirculation disorder in affected patients.

Conclusions. The impact of the level of endogenous nitric oxide production in the blood of patients with true eczema and microcirculation disorders in the skin on the nature and severity of the clinical course of this dermatosis has been established, which must be taken into account when developing complex therapy.

Key words: metabolites of endogenous nitric oxide, blood, skin microcirculation, true eczema.

Дані про автора:

Гілюк Василь Васильович, магістр, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13

E-mail: hiliukvv@gmail.com

УДК 615.5-003.829-04 ISSN 1727-5741

Е.И. Шелемба[1, 2], В.А. Цепколенко[1, 3]

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

[2] Канадский медицинский центр, Абу-Даби, ОАЭ

[3] Институт пластической хирургии «Виртус», Одесса

Обзор современных теорий этиологии и патогенеза гипермеланозов кожи лица в аспекте методов лечения данных состояний

Понимание этиологии и патогенеза нарушений пигментации кожи лица необходимо для правильного ведения пациентов с данными заболеваниями. Основными причинами гиперпигментации кожи лица считают генетическую предрасположенность, хроническое воздействие ультрафиолетового излучения и влияние женских половых гормонов. Тактики лечения различных гипермеланозов очень схожи. Однако каждый индивидуальный триггерный фактор вызывает отдельный гипермеланоз. В последние годы проводят многочисленные исследования патогенеза мелазмы и других гипермеланозов кожи лица с учетом их триггерных факторов. Присутствие определенных факторов, действующих независимо от УФ-излучения, а также роль дермальных факторов и микроРНК считают новейшими открытиями в патогенезе гипермеланозов. В этом обзоре рассмотрен патогенез гипермеланозов с учетом современных исследований и в аспекте тактики лечения данных заболеваний.

Ключевые слова

Гипермеланозы, мелазма, патогенез, ультрафиолетовое воздействие, дермальные факторы, микроРНК.

Понимание этиологии и патогенеза нарушений пигментации кожи лица необходимо для правильного ведения пациентов с данными заболеваниями. Долгое время основными причинами гипермеланозов считались генетическая предрасположенность, хроническое воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения и действие женских половых гормонов. В последние годы определенную роль в развитии гиперпигментации стали приписывать воспалительному процессу [21, 42], дермальным факторам [49], микроРНК [33]. Каждый из них вызывает отдельный гипермеланоз, например, пигментация, вызванная хроническим воздействием УФ-излучения (фотостарение) и спровоцированная приемом оральных контрацептивов, или постворспалительная гиперпигментация (ПВГ). Хотя причиной гиперпигментации могут быть разные факторы, тактики лечения этих заболеваний очень схожи, так как существуют общие механизмы развития гипермеланозов у представителей разных этнических групп [16, 39].

В этом обзоре будут рассмотрены современные теории гипермеланозов кожи лица, в частности обновленные механизмы УФ-воздействия и эстрогенов наряду с недавно обнаруженным УФ-независимым механизмом, включающим дермальные факторы и микроРНК.

Роль генетических факторов в развитии гипермеланозов

Влияние генетических факторов считается одной из основных причин гипермеланозов наряду с воздействием солнечного излучения и эндокринными факторами. Так, латиноамериканцы [24] и азиаты с III—V типами кожи по Фитцпатрику [25] склонны к пигментным нарушениям, особенно к мелазме и поствоспалительной гиперпигментации (ПВГ). Мелазма поражает представителей с более темными фототипами кожи: частота мелазмы максимальна у пациентов с III и IV типами кожи в Сингапуре [15] и Бразилии [24, 48] и у пациентов с IV—V типами кожи в Индии [36]. Частота мелазмы в семейном анамнезе варьирует от минимальной (10,2 %) в Сингапуре [15] до максимальной (61 %) в Бразилии [22]. Несмотря на то что частота положительного семейного анамнеза мелазмы в разных странах [3, 15, 21, 48]

и даже в пределах одной страны [36] значительно варьирует, эпидемиологическими исследованиями была подтверждена сильная корреляция между семейным анамнезом и мелазмой.

Роль УФ-излучения в пигментации кожи

УФ-излучение также принято считать ключевым фактором в развитии мелазмы, основываясь на локализации пораженных участков и развитии и/или ухудшении симптомов после воздействия солнечного света. В эпидемиологических исследованиях более четверти участников указали на связь мелазмы с солнечным воздействием [3, 48]. Гистопатологические сходства биоптатов кожи, пораженной мелазмой, и участков гиперпигментации, вызванной хроническим УФ-воздействием [14, 23, 49], также подтверждают потенциальную роль УФ-излучения в развитии мелазмы.

П. Фридман и Б. Гилкрест [11] первыми продемонстрировали влияние УФ-излучения на меланоциты, подвергнув культуру меланоцитов воздействию УФ-лучей, подобных солнечным, и обнаружив, что это привело к дозозависимому уменьшению пролиферации меланоцитов и увеличению пигментации. Более современные исследования с использованием сублетальных доз УФ-В продемонстрировали замедление пролиферации меланоцитов в результате остановки деления в фазу G2 клеточного цикла, а также повышенную активность тирозиназы и увеличенное содержание меланина. Причем меланоциты, полученные от людей с разными типами кожи, прореагировали одинаково [2].

В последующих исследованиях было обнаружено, что УФ-излучение стимулирует меланогенез посредством прямого влияния на меланоциты и непрямого на кератиноциты, вырабатывающие меланогенные факторы [14, 26]. Эндогенное образование 1,2-диацилглицерола (diacylglycerols, DAGs) с активацией С-бета протеинкиназы и выработка азота оксида (nitric oxide, NO), сопровождающаяся синтезом циклического гуанилата монофосфата, были описаны как прямые эффекты УФ-излучения, а непрямые, или меланогенные, факторы включают основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), эндотелин-1 (endothelin-1, ET-1) и проопиомеланокортин (proopiomelanocortin, POMC) — образуемые пептиды, такие как меланоцитстимулирующий гормон (melanocyte-stimulating hormone, MSH) и адренокортикотропный гормон (adrenocorticotrophic hormone, ACTH). Роли проопиомеланокортинобразуемых пептидов и рецепторов меланоцитстимулирующего гормона [1, 47], эндотелина-1 и его рецептора, фактора стволовых клеток (stem cell factor, SCF) и его рецептора c-KIT [19] подробно изучены в УФ-индуцированном меланогенезе, сопровождавшемся паракринным взаимодействием между кератиноцитами и меланоцитами. Также было обнаружено, что дермальные фибробласты, напрямую подверженные УФ-А или УФ-В излучению, вырабатывают SCF [45], что подтверждает важную роль межклеточных взаимодействий между меланоцитами и фибробластами в УФ-индуцированном меланогенезе.

Хотя роль УФ-воздействия в развитии гипермеланозов тщательно изучена и доказана, на сегодня известно, что мелазма может развиваться и без воздействия УФ-лучей, а механизм УФ-индуцированной пигментации может отличаться при гипермеланозах кожи, вызванных разными факторами. Так, в 2010 г. доказано, что регуляция экспрессии H19 РНК по типу отрицательной обратной связи, определенная при микроматричном анализе гиперпигментированных и нормально пигментированных биоптатов кожи, полученных от пациентов с мелазмой, стимулирует меланогенез и трансфер меланосом [35]. Регуляция H19 РНК по типу отрицательной обратной связи определена в участках гиперпигментированной кожи пациентов, но не в подверженных УФ-излучению. Пониженная экспрессия H19 РНК и WIF-1 (Wnt inhibitory factor 1) наблюдается в патогенезе мелазмы, но не поствоспалительной гиперпигментации и УФ-индуцированной пигментации [32].

Роль женских половых гормонов в развитии мелазмы

Эффекты эстрогенов на пигментацию кожи известны на протяжении более чем 60 лет [20]. Такие эстрогены, как альфа-эстрадиол, бета-эстрадиол и эстриол, стимулируют меланогенез в культуре меланоцитов за счет повышения активности тирозиназы [44].

Мелазма считается распространенным физиологическим процессом во время беременности (высокие уровни эстрогенов при беременности связывают с увеличенной пигментацией лица, ареол сосков, нижней центральной части живота и половых органов) [40] и побочным кожным эффектом при приеме оральных контрацептивов [12].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, мелазма встречается у 14,5—56 % беременных и у 11,3—46 % женщин, принимавших оральные контрацептивы в разных странах, включая Сингапур [15], Иран [38], Тунис [17], Индию [3, 36] и Бразилию [21, 48]. Это наводит на мысль, что

женские половые гормоны, в частности эстрогены и прогестерон, являются предрасполагающим фактором в развитии этого заболевания.

Действие эстрогенов и прогестеронов управляется определенными рецепторами, находящимися в коже, такими как рецепторы эстрогена (ERs) — ER-альфа/ER-бета и прогестерона соответственно (PRs) [43]. При помощи иммуногистохимического исследования в пораженных участках кожи была обнаружена повышенная экспрессия эстрогеновых рецепторов, но только в пораженном мелазмой дермисе, а не в эпидермисе [27]. Повышенная экспрессия рецепторов эстрогена указывает на потенциальную роль эстрогенов при мелазме.

Считается, что эстрогены стимулируют меланогенез в культуре меланоцитов человека путем индуцирования синтеза меланогенных энзимов, таких как тирозиназа, TRP-1, TRP-2 и MITF [28, 34]. Можно полагать, что меланоциты отвечают за экспрессию рецепторов эстрогена, вовлеченных в эстроген-индуцированный меланогенез, так как ингибирование рецептора эстрогена его антагонистом приводит к уменьшению меланогенеза [34].

Е. Ким с коллегами определили экспрессию белка PDZK1 в участках гиперпигментированной кожи пациентов с мелазмой, используя ПЦР в реальном времени и иммуногистохимическое окрашивание [34]. Культура нормальных кератиноцитов и меланоцитов человека также выделяет PDZK1, но чрезмерное выделение PDZK1 только кератиноцитами, только меланоцитами или теми и другими повышает экспрессию тирозиназы, CREB и MITF в монокультурах меланоцитов или в со-культурах меланоцитов-кератиноцитов. PDZK1 является членом семейства натрий-водород обменного регуляторного фактора (NHERF) под названием NHERF-3. Эстроген, действуя через NHERF1 или PDZK1 регуляторные пути, повышает PDZK1 с экспрессией тирозиназы в монокультурах меланоцитов и в со-культурах меланоцитов-кератиноцитов. Кроме того, повышенная экспрессия PDZK1 увеличивает эстроген-стимулированную экспрессию тирозиназы и трансфер меланосом с ER-альфа и ER-бета экспрессией [34].

Дермальные факторы в патогенезе гипермеланозов

Роль дермальных клеток, мастоцитов и фибробластов также рассматривают при исследовании гипермеланозов. Была выдвинута гипотеза, что мастоциты играют роль в пигментации кожи, ведь пигментная крапивница — это кожный мастоцитоз, характеризуемый гиперпигментацией кожи [37]. Известно, что фактор роста мастоцитов, вовлеченный в процесс меланогенеза при пигментной крапивнице, не вырабатывается мастоцитами, в то время как гистамин, выделяемый мастоцитами, вовлечен в процесс меланогенеза как при пигментной крапивнице, так и поствоспалительной гиперпигментации и УФ-индуцированной пигментации [50]. Гистамин увеличивает синтез меланина путем присоединения к рецептору гистамина в меланоцитах, в основном к H_2, посредством внутриклеточного циклического аденозина монофосфата и последующей активизации протеинкиназы А. Роль гистамина при мелазме полностью не изучена, хотя повышение уровня мастоцитов зафиксировано в гиперпигментированных участках дермы у пациентов с мелазмой [23, 49].

Роль дермальных фибробластов в гиперпигментации кожи доказана как при физиологических, так и патологических состояниях кожи. В коже темных фототипов фибробласты выделяют нейрегулин-1 (neuregulin-1), который действует на меланоциты, стимулируя меланогенез. При патологической гиперпигментации кожи доказана роль паракринных факторов, выделяемых дермальными фибробластами: повышенная секреция SCF фибробластами, подверженными УФ-излучению, вовлечена в процесс гиперпигментации кожи, вызванной хроническим воздействием солнечного света [45]. Фактор роста уровня кератиноцитов (keratinocyte growth factor, KGF) отмечен как образуемый фибробластами фактор роста при поствоспалительной гиперпигментации [6]. Фибробласты, подверженные воздействию сублетальных мощностей лазера, увеличивают выработку меланогенных факторов, таких как SCF и фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), что приводит к постлазерной гиперпигментации [6].

Сведения о фибробластобразуемых дермальных факторах немногочисленны. Данные иммуногистохимических исследований пациентов с мелазмой наводят на мысль о повышенном уровне SCF в дермисе наряду с повышенным содержанием c-KIT в эпидермисе участков гиперпигментированной кожи [49]. Сниженная экспрессия WIF-1 в участках гиперпигментированной кожи пациентов с мелазмой увеличивает меланогенез и трансфер меланосом вне зависимости от УФ-излучения [32].

Некоторые авторы также изучали возможную роль повреждения сосудистой сети дермиса у пациентов с мелазмой и у пациентов, подверженных УФ-излучению. Данные иммуногистохимических исследований подтвердили увеличение количества дермальных кровеносных сосудов и экспрессии сосудистого эндотелиально-

го фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) в гиперпигментированных участках кожи пациентов с мелазмой [31]. Хотя сосудистый эндотелиальный фактор роста может способствовать увеличению количества и диаметра периферических кровеносных сосудов [7], его роль в гиперпигментации кожи до конца не установлена. Кроме того, терапевтические исходы лечения меди бромидом в комбинации с желтым лазером, излучающим двойные волны, обеспечивая селективное и одновременное разрушение кровеносных сосудов и меланинсодержащих клеток, оказались неудовлетворительными [10]. Терапевтический эффект транексамовой кислоты, являющейся ингибитором плазмина и антифибринолитическим агентом и уменьшающей пигментацию и количество сосудов [41], поддерживает теорию нарушения дермальной сосудистой сети при мелазме. Лечение транексамовой кислотой дает положительные результаты при поствоспалительной гиперпигментации и мелазме [5], но другие исследования не подтвердили эти выводы [29]. Таким образом, механизм действия транексамовой кислоты при мелазме остается неясным.

Что касается регуляции пигментации кожи с помощью паракринных факторов, то у пациентов с мелазмой экспрессия определенных паракринных факторов, вырабатываемых кератиноцитами, повышена в гиперпигментированных участках кожи по сравнению с нормально пигментированной кожей: при конфокальном микроскопическом исследовании и вестерн-блоттинге обнаружена повышенная экспрессия NGF-рецептора с нейтральной эндопептидазой в гиперпигментированных участках кожи у 6 пациентов [4]; с помощью иммуногистохимического исследования в пораженной мелазмой коже у 8 пациентов была выявлена повышенная экспрессия NGF [33]. Похожий результат зафиксирован при иммуногистохимическом исследовании пораженных участков кожи 10 корейских и 24 бразильских женщин [24].

МикроРНК и их роль в развитии гипермеланозов

МикроРНК (miR) — это небольшие, состоящие из 20—24 нуклеотидов, эндогенно экспрессируемые, не кодирующие цепочки РНК. Основываясь на связи между микроРНК и многообразием патологических состоянии, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, патология печени, респираторные болезни, психиатрические, неврологические, аутоиммунные и воспалительные заболевания, открытие микроРНК является настоящим прорывом в клеточной биологии [18]. В сфере гипермеланозов роль микроРНК постоянно расширяется. Так, в меланоцитах человека MiR-145 регулирует меланогенез и транслокацию меланосом под внешней стимуляцией форсколина и УФ-излучения [9]. Кроме того, miR-125b определен как регулятор меланогенеза в отсутствии внешних стимулов, таких как лечение форсколином и УФ-воздействие [33]. Экспрессия микроРНК, происходящей от гена H19, miR-675, снижена в гиперпигментированных участках кожи пациентов с мелазмой [8]. Также чрезмерная экспрессия miR-675 снижает экспрессию тирозиназы, тирозиназо-связанного белка-1, -2 (TRP, tyrosinase-related protein), а снижение экспрессии miR-675 угнетает их выработку. Несмотря на то что меланогенез происходит в меланоцитах, miR-675 выделяется кератиноцитами. Экзосомы — маленькие пузырьки, окруженные мембраной, выделяемые в межклеточное пространство и содержащие miR-675 в качестве средства коммуникации между кератиноцитами и меланоцитами [33]. Отдельные микроРНК могут оказывать воздействие на разные макроРНК, например, miR-675 влияет на белок кадхерин (cadherin 11, CDH11) [30]. Повышенная экспрессия CDH обнаружена также в гиперпигментированных участках кожи пациентов с мелазмой, что предполагает роль CDH11 при мелазме.

Заключение

Многочисленные сигнальные пути, включая меланоцитстимулирующий гормон/3',5'-циклический аденозина монофосфат, KIT и Wnt, стимулируют выработку тирозиназы и MITF, что приводит к стимуляции меланогенеза и развитию мелазмы. Параллельная активизация этих путей лежит в основе большинства гипермеланозов [46], поэтому становится понятным, почему схожие тактики лечения применяют при мелазме и других гипермеланозах.

Несмотря на воздействие различных триггерных факторов и звеньев патогенеза, существуют общие механизмы развития мелазмы у представителей разных этнических групп, в коже разных фототипов. Таким образом, для практической деятельности врача важны не расовые различия, а общие механизмы развития гипермеланозов.

В связи с вышеизложенным для практикующего врача исследование роли гормонов щитовидной железы, надпочечников, женских и мужских половых гормонов, а также показателей ферментов печени у представителей разных этнических групп, с разными фототипами кожи, особенно у пациентов, страдающих гипермела-

нозом, играет важную роль. Включение в алгоритм обследований пациентов дерматоскопических, гистологических исследований, акцентуация внимания на функциональную активность клеток, гистологическую оценку активности сосудистых и дермальных факторов позволит оптимизировать тактику лечения пациентов с гиперпигментацией кожи при разных фототипах.

Список литературы

1. Abdel-Malek Z., Suzuki I., Tada A. et al. The melanocortin-1 receptor and human pigmentation // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1999.— Vol. 885.— P. 117—133.
2. Abdel-Malek Z., Swope V., Smalara D. et al. Analysis of the UV-induced melanogenesis and growth arrest in human melanocytes // Pig. Cell Res.— 1994.— Vol. 7.— P. 32.
3. Achar A., Rathi S. Melasma: a clinic-apidemiolodical study of 312 cases // Indian J. Dermatol.— 2011.— Vol. 56.— P. 380—382.
4. Bak H., Lee H., Chang S. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melisma // Dermatol. Surg.— 2009.— Vol. 35.— P. 1244—1250.
5. Budamakuntla L., Loganathan E., Suresh D. et al. A randomized, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melisma // J. Cutan. Aesthet. Surg.— 2013.— Vol. 6.— P. 139—143.
6. Cardinali G., Kovacs D., Picardo M. Mechanisms underlying post-inflammatory hyperpigmentation: lessons from solar lentigo // Ann. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 139.— P. 148—152.
7. Chen M., Wang W., Jia W. et al. Three-dimensional contrast-enhanced sonography in the assessment of breast tumor angiogenesis: correlation with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression // J. Ultrasound Med.— 2014 — Vol. 33.— P. 835—846.
8. Dong C., Wang H., Xue L. et al. Coat color determination by miR-137 mediated down-regulation of microphthalmia-associated transcription factor in a mouse model // RNA-2012.— Vol. 18.— P. 1679—1686.
9. Dynoodt P., Mestdagh P., Van Peer G. et al. Identification of miR-145 as a key regulator of the pigmentary process // J. Invest. Dermatol.— 2013 — Vol. 133.— P. 201—209.
10. Eimpunth S., Wanitphadeedecha R., Triwongwaranat D. et al. Therapeutic outcome of melasma treatment by dual-wavelength (511 and 578 nm) laser in patients with skin phototypes III—V // Clin. Exp. Dermatol.— 2014.— Vol. 39.— P. 292—297.
11. Friedmann P., Gilchrest B. Ultraviolet radiation directly induces pigment proliferation by cultured human melanocytes // J. Cell Physiol.— 1987.— Vol. 133.— P. 88—94.
12. Foldes E. Pharmaceutical effect of contraceptive pills on the skin // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.— 1988.— Vol. 26.— P. 356—359.
13. Ghosh M., Thompson D., Weigel R. PDZK1 and GREB 1 are estrogen-regulated genes expressed in hormone-responsive breast cancer // Cancer Res.— 2000 — Vol. 60.— P. 6367—6375.
14. Gilchrest B., Park H., Eller M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation // Photochem. Photobiol.— 1996.— Vol. 63.— P. 1—10.
15. Goh C., Dlova C. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore// Singapore Med. J.— 1999.— Vol. 40.— P. 455—458.
16. Guerrero D. Dermocosmetic management of hyperpigmentations // Ann. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 139.— P. 166—169.
17. Guinot C., Cheffai S., Letreille J. et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients.— 2010.— Vol. 24.— P. 1060—1069.
18. Ha T. The role of microRNAs in regulatory T cells and in the immune response // Immune Netw.— 2011.— Vol. 11.— P. 11—41.
19. Hachiya A., Kobayashi A., Yoshida Y. et al. Biphasic expression of two paracrine melanogenic cytokines, stem cell factor and endothelin-1, in ultraviolet B-induced human melanogenesis // Am. J. Pathol.— 2004.— Vol. 165.— P. 2099—2109.
20. Hamilton J. Significance of sex hormones in tanning of the skin in women // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.— 1941.— Vol. 40.— P. 502—503.
21. Handel A., Lima P., Tonolli V. et al. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study // Br. J. Dermatol.— 2014.— Vol. 171.— P. 588—594.
22. Handel A., Miot L., Miot H. Melasma: a clinical and epidemiological review // An. Bras. Dermatol.— 2014.— Vol. 89.— P. 771—782.
23. Hernandez-Barrera R., Torrez-Alvarez B., Castanedo-Cazares J. et al. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melisma // Clin. Exp. Dermatol.— 2008.— Vol. 33.— P. 305—308.
24. Hexsel D., Lacerda D., Cavalcante A. et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study // Int. J. Dermatol.— 2014.— Vol. 53.— P. 440—444.
25. Ho S., Chan H. The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases // Am. J. Clin. Dermatol.— 2009.— Vol. 10.— P. 153—168.
26. Imokawa G., Miyagishi M., Yada Y. Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis // J. Invest. Dermatol.— 1995.— Vol. 105.— P. 32—37.
27. Jang Y., Lee J., Kang H. et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2010.— Vol. 24.— P. 1312—1316.
28. Jian D., Jiang D., Su J. et al. Diethylsilbestrol enhances melanogenesis via cAMP-PKA-mediating up-regulation of tyrosinase and MITF in mouse B 16 melanoma cells // Steroids.— 2011.— Vol. 76.— P. 1297—1304.
29. Kanechorn Na Ayuthaya P., Niumphradit N., Manosroi A. et al. Topical 5 % tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blinded randomized controlled clinical trial // J. Cosmet. Laser Ther.— 2012.— Vol. 14.— P. 150—154.
30. Kasinski A., Slack F. MicroRNAs en route to the clinic: progress invalidating and targeting microRNAs for cancer therapy // Nat. Rev. Cancer.— 2011.— Vol. 11.— P. 849—864.
31. Kim E., Kim Y., Lee E. et al. The vascular characteristics of melisma // J. Dermatol. Sci.— 2007.— Vol. 46.— P. 111—116.
32. Kim J., Lee T., Lee A. et al. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melisma // J. Invest. Dermatol.— 2013.— Vol. 133.— P. 191—200.
33. Kim K., Bin B., Kim J. et al. Novel inhibitory function of miR-125b in melanogenesis // Pigment Cell Melanoma Res.— 2014.— Vol. 27.— P. 140—144.
34. Kim N., Cheong K., Lee T. et al. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melisma // J. Invest. Dermatol.— 2012.— Vol. 132.— P. 2622—2631.
35. Kim N., Lee C., Lee A. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melisma // Pigment Cell Melanoma Res.— 2010.— Vol. 23.— P. 84—92.
36. KrupaShankar D., Somani V., Kohli M. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India // Dermatol. Ther. (Heidelb).— 2014.— Vol. 4.— P. 71—81.
37. Kunisada T., Lu S., Yoshida H. et al. Murine cutaneous mastocytosis and epidermal melanocytosis induced by keratinocyte expression of transgenic stem cell factor// J. Exp. Med.— 1998.— Vol. 187.— P. 1565—1573.

38. Moin A., Jabery Z., Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy // Int. J. Dermatol.— 2006.— Vol. 45.— P. 285—288.
39. Molinar V., Taylor S., Pandya A. et al. What's new in objective assessment and treatment of facial hyperpigmentation? // Dermatol. Clin.— 2014.— Vol. 32.— P. 123—135.
40. Muallem M., Rubeiz N. Physiological and biological skin changes in pregnancy // Clin. Dermatol.— 2006.— Vol. 24.— P. 80—83.
41. Na J., Choi S., Yang S. et al. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2013.— Vol. 27.— P. 1035—1039.
42. Noh T., Choi S., Chung B. et al. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin // J. Dermatol.— 2014.— Vol. 41.— P. 788—794.
43. Pelletier G., Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin // Histol. Histopathol.— 2004.— Vol. 19.— P. 629—639.
44. Ransom M., Posen S., Mason R. Human melanocytes as a target tissue for hormones: in vitro studies with 1a-25, dihydroxyvitamin D_3, a melanocyte stimulating hormone, and b-estradiol // J. Invest. Dermatol.— 1988.— Vol. 91.— P. 593—598.
45. Shin J., Kim. J., Kim E. Repeated exposure of human fibroblasts to UVR induces secretion of stem cell factor and senescence // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26.— P. 1577—1580.
46. Speeckaert R., Van Gele M., Speeckaert M. et al. The biology of hyperpigmentation syndromes // Pigment Cell Melanoma Res.— 2014.— Vol. 27.— P. 512—524.
47. Suzuki I., Im S., Tada A. et al. Particiaption of the melanocortin-1 receptor in the UV control of pigmentation // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.— 1999.— Vol. 4.— P. 29—34.
48. Tamega Ade A., Miot L., Bonfietti C. et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2013.— Vol. 27.— P. 151—156.
49. Torres-Alvarez B., Mesa- Garza I., Castanedo-Cazares J. et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane // Am. J. Dermatopathol.— 2011.— Vol. 33.— P. 291—295.
50. Yoshida M., Hirotsu S., Nakahara M. et al. Histamine is involved in ultraviolet B-induced pigmentation of guinea pig skin.— 2002.— Vol. 118.— P. 255—260.

Є.І. Шелемба[1, 2], В.О. Цепколенко[1, 3]

[1] *Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ*
[2] *Канадський медичний центр, Абу-Дабі, ОАЕ*
[3] *Інститут пластичної хірургії «Віртус», Одеса*

Огляд сучасних теорій етіології і патогенезу гіпермеланозів шкіри обличчя в аспекті методів лікування таких станів

Розуміння етіології і патогенезу порушень пігментації шкіри обличчя конче потрібне для правильного ведення пацієнтів із цими захворюваннями. Головними причинами гіперпігментації шкіри обличчя вважають генетичну схильність, хронічний вплив ультрафіолетового опромінення і вплив жіночих статевих гормонів. Тактики лікування різних гіпермеланозів дуже схожі. Проте кожен індивідуальний тригерний фактор спричинює окремий гіпермеланоз. У останні роки проводять численні дослідження патогенезу мелазми та інших гіпермеланозів шкіри обличчя з урахуванням їхніх тригерних факторів. Наявність певних чинників, що діють незалежно від УФ-опромінення, а також роль дермальних чинників і мікроРНК вважають новітніми відкриттями в патогенезі гіпермеланозів. У пропонованому огляді патогенез гіпермеланозів розглянуто з урахуванням результатів сучасних досліджень та в аспекті тактики лікування таких захворювань.

Ключові слова: гіпермеланози, мелазма, патогенез, дія ультрафіолету, дермальні фактори, мікроРНК.

Ye.I. Shelemba[1, 2], V.O. Tsepkolenko[1, 3]

[1] *P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*
[2] *Canadian Medical Center, Abu Dhabi, UAE*
[3] *«Virtus» Institute of Plastic Surgery, Odesa*

Review of current theories of etiology and pathogenesis of facial skin hypermelanoses treatment methods

Understanding etiology and pathogenesis of facial skin pigmentation disorders is essential for correct management of patients with these diseases. The main causes of facial skin hyperpigmentation are considered to be the genetic predisposition, chronic exposure to UV light and action of female sex hormones. Treatment modalities for different hypermelanoses are very similar. However, each individual triggering factor induces a separate kind of hypermelanosis. Recently, there have been ongoing updates on melasma and other hypermelanoses of facial skin with regard to their triggering factors. The presence of certain factors working independently of UV exposure as also the role of dermal factors and microRNAs are considered to be novel discoveries in pathogenesis of hypermelanoses. In this review, the pathogenesis of hypermelanoses is addressed with consideration for modern updated findings and in the aspect of their treatment.

Key words: hypermelanoses, melasma, pathogenesis, the effect of ultraviolet radiation, dermal factors microNA.

Дані про авторів:

Шелемба Євгенія Ігорівна, аспірантка кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика, лікар-дерматолог клініки «Канадський медичний центр», Абу-Дабі
E-mail: drevgeniya.shelemba@canadiancmc.com

Цепколенко Володимир Олександрович, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика, директор Інституту пластичної хірургії «Віртус»

УДК [616.5+616.97](092)(477) ISSN 1727-5741

До ювілею Наталії Володимирівни Маняк

Наталія Володимирівна Маняк народилася 29 березня 1962 р. в с. Моквині Рівненської області.

Після закінчення з відзнакою середньої школи вступила до Вінницького медичного інституту імені М.І. Пирогова, який в 1985 р. успішно закінчила.

Через вісім років після інтернатури Н.В. Маняк, піднявшись сходинками від дерматовенеролога Тучинської районної лікарні, дитячого дерматолога, дерматовенеролога поліклінічного та стаціонарного відділень ОШВД, завідувача організаційно-методичного кабінету, завідувача поліклінічного відділення, у 1994 р. (в 31 рік) обійняла посаду головного лікаря Рівненського обласного шкірвендиспансеру.

Будучи на той час наймолодшим головним лікарем як у Рівненській області, так і в Україні серед колег-дерматовенерологів, Наталія Володимирівна досить швидко завоювала авторитет.

Під її керівництвом у 2000, 2003, 2007, 2010 та 2013 р. Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер було акредитовано на вищу категорію.

Н.В. Маняк від 2003 р. має вищу кваліфікаційну категорію з дерматовенерології, а від 2004 — з організації та управління охороною здоров'я, які успішно підтверджує.

Активно підтримує курс реформ у здійсненні державної політики в сфері охорони здоров'я та реалізації конституційних гарантій здоров'я.

У 1999 р. Н.В. Маняк було нагороджено Грамотою Міністерства охорони здоров'я України за значний особистий внесок у розвиток системи охорони здоров'я і зміцнення структури галузі. У 2001 р. відзначена Подякою Президента України за сумлінну працю, вагомий особистий внесок у розвиток та зміцнення Української держави. У 2007-му отримала Подяку Рівненської міської ради (як член Ліги жінок-медиків). У 2012-му нагороджена Грамотою Верховної Ради України за заслуги перед українським народом та Почесною грамотою Рівненської обласної державної адміністрації.

У 2003 та 2013 р. стала переможцем у обласному конкурсі «Жінка року» в номінації «Жінки — працівники охорони здоров'я». Заслуги Наталії Володимирівни в охороні здоров'я регіо-

ну не раз відзначала держадміністрація та Рада народних депутатів області.

Н.В. Маняк є членом Президії Всеукраїнської асоціації дерматовенерологів та косметологів, член робочої групи при МОЗ України з розробки уніфікованих клінічних протоколів. Постійне прагнення бути на вістрі всіх починань, у центрі галузевих подій, бажання підвищувати рівень кваліфікації спонукають її до участі в науково-практичному житті дерматовенерологічної служби України. Не відбулося практично жодної професійної наради або конференції без її активної участі. На VII Всеукраїнському з'їзді дерматовенерологів головний лікар Рівненського ОШВД присвятила виступ проблемам та перспективам дерматовенерологічної служби Рівненщини, який зустріли схвальними відгуками більшість як колег-практиків, так і провідних науковців.

Н.В. Маняк докладає багато зусиль для поліпшення матеріальної бази Рівненського диспансеру. За період її роботи на посаді головного лікаря збудовано новий корпус стаціонарного відділення, капітально реконструйовано корпус стаціонару; оновлено фасад приміщення поліклінічного відділення та відремонтовано кабінети відділень. Бажання створити цивілізовані умови для лікування пацієнтів, прийнятливі умови для роботи працівників — ось ті елементарні речі, з яких починається якісний рівень надання спеціалізованої медичної допомоги населенню. Наталія Володимирівна виявила себе також як здібний та послідовний організатор дерматовенерологічної служби. Завжди підтримує перспективні медичні, організаційні технології. За період її управління в установах дерматовенерологічної служби області значно розширено обсяг лабораторних досліджень та запроваджено нові високотехнологічні методики апаратного лікування хворих на хронічні дерматози, а саме: вузькоспектральну фототерапію, мембранний плазмофорез.

Власне, не тільки організаційні, господарські та практичні проблеми входять у сферу інтересів Наталії Володимирівни. У співавторстві вона опублікувала в фахових медичних журналах 4 статті, а також сім у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій. Підготувала інформаційний бюлетень. Друкувала тематичні матеріали в місцевих засобах масової інформації.

Високе почуття відповідальності та професіоналізм, активна громадянська позиція, сильний характер, невичерпний оптимізм, рішучість, значний клінічний досвід лікаря, а також співчутливість до чужого болю, чуйність, прагнення зарадити біді — ось основні риси, на яких базуються авторитет та повага до Наталії Володимирівни Маняк серед пацієнтів і колег. Через терени — до зірок, — саме таким девізом керується Наталія Володимирівна Маняк.

Президія Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, лікарі-дерматовенерологи Рівненщини, редколегія «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» щиро вітають ***Наталію Володимирівну Маняк*** *з ювілеєм та бажають міцного здоров'я, натхнення й нових творчих здобутків.*

ISSN 1727-5741

За матеріалами зарубіжних наукових видань

3D-друк шкіри

https://geektimes.ru/post/285120/

За оцінкою ВООЗ, щорічно майже 11 млн пацієнтів у світі потребують пересадки шкіри після опіків, а у 265 тис. постраждалих пошкодження шкіри такі великі, що призводять до летального завершення. Пересадка шкіри потрібна також у разі різних патологій, інфекцій, після операцій з видалення ракових пухлин, через генетичні хвороби? Як, наприклад, бульозний епідермоліз.

Зазвичай для відновлення шкіри використовують автогенні трансплантати, коли ділянку шкіри беруть у самого реципієнта. На жаль, за великої площі опіків часом неможливо знайти належні ділянки в достатній кількості.

Лікарі намагаються досліджувати різні технології для отримання відповідного замінника, але поки що ефективність далека від ідеальної. Результати ненадійні: матеріал занадто крихкий, з ним тяжко працювати, після пересадки він занадто чутливий до контакту. Загалом методи виготовлення дають непередбачувані наслідки. В останні роки за допомогою нових технологій вчені розробили ефективніші субстрати, в яких шкірні та епідермальні компоненти динамічно взаємодіють один з одним під час як дозрівання в лабораторії, так і після трансплантації на тіло людини. Зокрема, для виготовлення таких субстратів активно застосовують білок фібриноген (і його похідний білок фібрин) — компонент плазми крові, який синтезується в печінці. Це чудовий матеріал для штучного субстрату шкіри, дешевий, доступний у великій кількості і зручний у роботі. Близько десяти років група іспанських дослідників першою виготовила і випробувала субстрат штучної людської шкіри з плазми (Clinical Results of an Autologous Engineered Skin, опублікована в березні 2006 р. в журналі Cell Tissue Bank (doi: 10.1007/s10561-004-7253-4)). Клінічні випробування засвідчили обнадійливий результат, але сам процес пересадки залишався складним. По-перше, потрібен лише кваліфікований персонал: приживлення такого субстрату — науковий проект, який виконують учені в лабораторії. Практично нереально повторити його в середній лікарні. Крім того, вирощування субстрату займало тривалий час: 3—4 тиж для вирощування 1 м^2. За даними дослідження останніх років, 3D-біодрук чудово виявляє себе в процесі друкування тканин печінки та інших живих органів. Інженери вивчили низку нових матеріалів, придатних для біодруку людських органів на декартових координатних роботах (тобто на недорогих 3D-принтерах), зокрема гідрогелю, полімерів та кераміки (для кісток). Значного прогресу досягнуто в розробці 3D-конструкції для друкування складних тканин. Загальний підхід полягає в пресі попередньої матриці шарів на основі гідрогелю з метою подальшої освіти перехресних зв'язків між ними і формуванням 3D-каркасу, який підтримуватиме живі клітини та інші позаклітинні компоненти, вбудовані в цей каркас. Після певного часу дозрівання в лабораторії ця надрукована тканина або орган можуть бути пересаджені в організм людини.

Відповідно до огляду методів 3D-друку людської шкіри (2016 рік, журнал Trends in Biotechnology), тут є дві основні стратегії: друкування на місці пошкодження або в лабораторії. У другому випадку теж використовують різні підходи. Група іспанських учених з Мадридського університету імені Карлоса III, Центру енергетичних, екологічних та технологічних досліджень, лікарні Hospital General Universitario Gregorio Marañón і комерційної компанії BioDan Group розробила технологічний процес 3D-біодруку, який видається їм найоптимальнішим, з урахуванням нагромадженого попередниками досвіду. Вони застосували техніку біодруку free-form fabrication (FFF) для шарів з метою подальшого вивчення перехресних зв'язків між ними і формування 3D-каркасу, як було описано вище. У окремих шарах розташовуються фібробласти і кератиноцити, одержані внаслідок біопсії шкіри.

Довгострокові результати місцевого лікування локалізованої меланоми 5 % кремом «Іміквімод»

http://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/publishahead/Long_Term_Outcomes_of_Melanoma_In_Situ_Treated.99141.aspx

У процесі ретроспективного дослідження вивчали віддалені наслідки 6—12-тижневого курсу лікування локалізованої неінвазивної меланоми 5 % кремом «Іміквімод» у 12 пацієнтів з гістологічно підтвердженим діагнозом. Протягом спостереження після курсу лікування в середньому протягом 5,5 року рецидив меланоми зареєстровано тільки у 2 (17 %) пацієнтів. Хоча хірургічне втручання, як і раніше, вважають золотим стандартом для лікування локалізованої неінвазивної меланоми, місцеве застосування крему «Іміквімод» може бути потенційно ефективним неінвазивним варіантом для тих пацієнтів, у яких операція з певних причин неприйнятна, роблять висновок фахівці одного з найбільших медичних центрів США Дартмут-Хічкок.

Розроблено вакцину від акне

http://zeenews.india.com/health/vaccine-to-get-rid-of-acne-comes-closer-to-reality-1995501

Вчені з Каліфорнійського університету нещодавно виявили антитіла до токсичного прозапального білка, який продукують бактерії *P. acnes*. На підставі цього розроблено вакцину, яка блокує згаданий білок без шкоди для самої бактерії, що відіграє не тільки ключову роль у виникненні акне, а й виконує корисні функції. Вакцина пройшла успішні випробування на біоптованій від пацієнтів з акне шкірі, продемонструвавши хороші результати. Наступним кроком будуть клінічні випробування. Вчені сподіваються на створення вакцини протягом найближчих кількох років.

Внутрішньовенний імуноглобулін при бульозному пемфігоїду

https://secure.jbs.elsevierhealth.com/action/getSharedSiteSession?redirect=http%3A%2F%2Fwww.jdsjournal.com%2Farticle%2FS0923-1811%2816%2930927-6%2Fabstract&rc=0&code=desc-site

Японське дослідження свідчить, що внутрішньовенне введення 400 мг/кг/добу імуноглобуліну протягом 5 діб може бути корисним для лікування бульозного пемфігоїду, резистентного до терапії системними стероїдами в дозі ≥ 0,4 мг/кг/добу. Препарат знижував активність захворювання від 46,6 бала в першу добу до 19,3 бала до 57-ї. Крім зменшення кількості пухирів і ерозій та припинення їхньої появи на шкірі ефективність препарату підтверджувалася зниженням на 53,2 % титру антитіл до білка BP180 (трансмембранний компонент базальної мембрани, що складається з колагену XVII типу, антитіла до якого патогномонічні для пемфігоїду).

Підготувала К.В. Коляденко
кандидат медичних наук

ISSN 1727-5741

Членам Президії УАЛДВК
Головам регіональних осередків
Членам УАЛДВК

Відповідно до Реєстру з'їздів, симпозіумів, науково-практичних конференцій МОЗ та НАМН України на 2017 р. 22—23 листопада 2017 р. у м. Львові відбудеться III (X) з'їзд Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів.

Організатори з'їзду

- Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

До участі у з'їзді запрошуються члени УАЛДВК, головні спеціалісти-дерматовенерологи обласних та міського (м. Київ) Управлінь охорони здоров'я, завідувачі профільних кафедр медичних вищих навчальних закладів України, науковці та практичні лікарі-дерматовенерологи.

Норма представництва делегатів на III з'їзді від регіональних осередків УАЛДВК: **1 делегат від 10 членів осередку**.

Місце проведення з'їзду — Національний український академічний драматичний театр імені Марії Заньковецької (м. Львів, вул. Лесі Українки, 1)

Початок реєстрації делегатів та гостей з'їзду — 22 листопада о 08:30, початок роботи з'їзду — 22 листопада о 10:00

Бронювання місць в готелі та поселення делегатів та гостей з'їзду здійснюється самостійно.

Мета проведення з'їзду — узагальнення результатів сучасних досліджень світової медичної науки в галузі дерматовенерології та перспективи реформування і модернізації спеціалізованої дерматовенерологічної допомоги в Україні.

Під час роботи з'їзду відбудуться також засідання Президії УАЛДВК з організаційних питань діяльності Асоціації.

Питання щодо роботи з'їзду просимо завчасно узгодити з членами оргкомітету:

– президентом УАЛДВК, проф. **Степаненком Віктором Івановичем**
E-mail: asociaciya1@kv.chereda.net; dvk2@ukr.net; тел.: (044) 287-30-34, 255-16-31; 050-380-31-56, Київ) (програма з'їзду, доповіді)
– виконавчим директором, проф. **Коганом Борисом Григоровичем** (участь фармацевтичних фірм)
E-mail: dvk1@ukr.net; тел.: (044) 255-14-05, 050-410-02-04, м. Київ
– головою Львівського обласного осередку УАЛДВК, доц. **Сизон Орисею Орестівною** (інформація про готелі та вартість проживання, реєстрація делегатів і організаційні питання проведення з'їзду, формування збірника тез, які будуть безкоштовно опубліковані в «Українському журналі дерматології, венерології, косметології»)
E-mail: syzon-orysya@ukr.net; тел. (095) 440-79-75, м. Львів
– секретарем-референтом **Горголь Валентиною Тимофіївною**
E-mail: asociaciya1@kv. chereda.net; dvk2@ukr.net; тел./факс (044) 255-16-32, м. Київ
– бухгалтером УАЛДВК **Лук'янчук Наталією Геннадіївною**
E-mail: Nataliluk@ukr.net; тел. (097) 487-74-44, м. Київ

Члени УАЛДВК — делегати з'їзду отримують повний комплект матеріалів з'їзду безкоштовно.

Відповідальність за супровід гостей з'їзду (реєстрація, поселення в готелі, харчування та ін.), запрошених спонсорами-фармацевтичними фірмами, які не є офіційними делегатами з'їзду, повністю покладається на спонсорів — фармацевтичні фірми. Гостям з'їзду від УАЛДВК безкоштовно будуть вручені програми з'їзду та сертифікат учасника.

Вимоги до оформлення тез: 1—2 сторінки друкованого тексту (мова українська, англійська). Вказати назву роботи, прізвище та ініціали авторів, заклад, де була виконана робота. Рекомендована структура тез: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

З повагою
Голова оргкомітету з'їзду
Президент УАЛДВК
д. мед. н., проф. В.І. Степаненко

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді, мають бути аналогічними і містити:

— індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);

— текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;

— список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

— резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним);

— поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;

— фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;

— заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);

— 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.**

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери.

СТАТТЯ має містити нові наукові дані (для оглядів) та нові наукові результати (для оригінальних досліджень).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

У вступі необхідно чітко сформулювати мету роботи, яка відповідає на питання: що досліджується, в яких осіб (хворих), яким методом. У розділі «Матеріали та методи», крім основних дослідницьких методів, обов'язково слід зазначити методи статистичної обробки. Наводячи результати дослідження, не слід дублювати дані таблиць і рисунків, варто обмежитися найважливішими відомостями. В обговоренні нові й важливі аспекти своєї роботи необхідно порівняти з даними інших дослідників, не повторюючи інформацію зі вступу чи результатів. Висновки статті мають розкривати проблему (давати відповідь), порушену в меті роботи.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики. Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

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 в 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.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; 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. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз вносяться **зміни до оформлення списків літератури**. Бібліографічні посилання кирилицею дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову написання статті в дужках (in Ukr) або (in Rus). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням http://translit.kh.ua/?passport, географічні назви згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням http://www.translit.kh.ua/?geo. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням http://ru.translit.net/?account=bsi. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах http://search.crossref.org чи http://www/citethisforme.com. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а
E-mail: vitapol@i.com.ua

Шановні читачі!

Передплату на «Український журнал дерматології, венерології, косметології» можна здійснити в усіх поштових відділеннях України.

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 23965

ЛІЦЕНЗІЙНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ НАУКОВОЇ СТАТТІ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Ліцензіар _____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

_____

_____

_____

_____

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

1) на опублікування статті в «Українському журналі дерматології, венерології, косметології»;
2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
4) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
5) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
6) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

_____

_____

_____

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)