

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

Журнал заснований у 1996 р.

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Головний редактор – **Я.Ф. Кутасевич**, д-р мед. наук, професор, директор
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», завідувач відділення
дерматології, інфекційних і паразитарних захворювань шкіри

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора – **Г.М. Бондаренко** (Харків, Україна)

В.П. Адашкевич (Вітебськ, Республіка Білорусь), **С.С. Арифов** (Ташкент, Узбекистан),
Г.М. Біляев (Харків, Україна), **Л.А. Болотна** (Харків, Україна),
В.М. Волкославська (Харків, Україна), **М.С. Гончаренко** (Харків, Україна),
Т.Г. Євтушенко (Харків, Україна), **О.І. Літус** (Київ, Україна),
Г.І. Мавров (Харків, Україна), **І.О. Олійник** (Харків, Україна),
Ю.В. Сметанін (Харків, Україна), **Е.М. Солошенко** (Харків, Україна)

Науковий редактор – **Г.К. Кондакова** (Харків, Україна)

Засновник: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Атестовано: затверджено постановою президії ВАК України від 01.07.10 № 1-05/5

Журнал включений до Переліку наукових фахових видань України
відповідно до наказу МОН України від 24.10.2017 № 1413.

Адреса редколегії:

вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057,
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН
України», журнал «Дерматологія та венерологія»
Тел.: +38 (057) 706-32-00
Тел./факс: +38 (057) 706-32-03

Реєстраційне свідоцтво: КВ № 3912 від 27.12.1999 р.

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ
«Інститут дерматології та венерології НАМН
України». Протокол № 11 від 30.11.2017 р.

Адреса для листування:

вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057,
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН
України», журнал «Дерматологія та венерологія»
E-mail: idvnamnu@ukr.net
Сайт: idvnamnu.com.ua
Тел.: +38 (057) 706-32-00
Тел./факс: +38 (057) 706-32-03

Видавець:

ТОВ «Медичний журнал
«Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»
Генеральний директор: Анастасія Чаплиженко
Шеф-редактор: Анна Артюх, artuykh.kiai@gmail.com
Відповідальний секретар: Олена Білоконь
Дизайн/комп'ютерна верстка: Тамара Музика
Менеджер з реклами: Марина Артеменко,
artemenko@id-zu.com
Фінансовий відділ: +38 (044) 364-40-25
Відділ передплати та розповсюдження:
+38 (044) 364-40-29, peredplata.zu@gmail.com
Адреса редакції: вул. Механізаторів, 2,
м. Київ, 03035; тел.: +38 (044) 364-40-11
Підписано до друку: 29.12.2017 р.
Друк: ТОВ «Прінтінг Індастрі».
01033, м. Київ, вул. Короленківська, 4.
Наклад: 1000 прим.

Електронна версія журналу розміщена на офіційному сайті ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»: www.journal/idvnamnu.com.ua; сайті Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського: www.pbiv.gov.ua; сайті Наукової електронної бібліотеки: www.e-library.ru.

Статті видання індексуються науковою інформаційною системою **Google Scholar**.

Журнал «Дерматологія та венерологія» зареєстровано у Міжнародних наукометричних базах: **Index Copernicus**, **Ulrich's Periodicals Directory**, **ResearchBib**, **Російський індекс наукового цитування (РІНЦ)**.

Цілковите або часткове розмноження у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Матеріали з позначкою © публікуються на правах реклами. Позначка © використовується для публікацій рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, інше, у тому числі лікарські засоби, які не занесені до переліку заборонених для рекламування. Публікації з позначкою © містять інформацію про лікарські засоби і призначені для медичних та фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної у цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах з медичної тематики, у першу чергу визначається Законом України від 04.04.1996 р. №123/96ВР «Про лікарські засоби». Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які подали матеріали для розміщення у журналі.

Передрук матеріалів дозволяється лише з дозволу редакції.



Editor-in-Chief – Ya.F. Kutasevych, *Doctor of medical science, professor,
Director SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»,
Chief of Department of dermatology, infectious and parasitic skin diseases*

EDITORIAL BOARD:

Deputy Chief Editor – H.M. Bondarenko (Kharkiv, Ukraine)

V.P. Adaskevych (Vitebsk, Republic of Belarus), S.S. Aryfov (Tashkent, Uzbekistan),
H.M. Biliaiev (Kharkiv, Ukraine), L.A. Bolotna (Kharkiv, Ukraine),
V.M. Volkoslavskaya (Kharkiv, Ukraine), M.S. Honcharenko (Kharkiv, Ukraine),
T.H. Ievtushenko (Kharkiv, Ukraine), O.I. Litus (Kyiv, Ukraine),
H.I. Mavrov (Kharkiv, Ukraine), I.O. Oliinyk (Kharkiv, Ukraine),
Yu.V. Smetanin (Kharkiv, Ukraine), E.M. Soloshenko (Kharkiv, Ukraine)

Scientific Editor – H.K. Kondakova (Kharkiv, Ukraine)

Founders: SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine».

Certified: approved by the presidium of HAC of Ukraine from 01.07.10 № 1-05/5.

The journal is included in the list of scientific professional editions of Ukraine according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine № 1413 from 24.10.2017.

Editorial address:

7/9 Chernyshevskaya Street, Kharkiv, 61057, Ukraine,
SE «Institute of Dermatology
and Venereology of NAMS of Ukraine»

Tel.: +38 (057) 706-32-00

Tel./fax: +38 (057) 706-32-03

Certificate of state registration:

KB № 3912 from 27.12.1999 p.

Recommended for publication by Academic Council of SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine». Protocol № 9 from 26.09.2017

Mailing address:

7/9 Chernyshevskaya Street, Kharkiv, 61057, Ukraine,
SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS
of Ukraine», «Dermatology and Venereology» journal

E-mail: idvnamnu@ukr.net

Site: idvnamnu.com.ua

Tel.: +38 (057) 706-32-00

Tel./fax: +38 (057) 706-32-03

Publisher:

LLC «Medical journal

«Clinical Immunology. Allergology. Infectology»

General director: Anastasiya Chaplyzhenko

Managing editor: Anna Artiukh, artiyukh.kiai@gmail.com

Executive secretary: Olena Bilokon

Layout and design: Tamara Muzyka

Advertising manager: Maryna Artemenko,
artemenko@id-zu.com

Finance department: +38 (044) 364-40-25

Subscription and distribution division:

+38 (044) 364-40-29, peredplata.zu@gmail.com

Publisher address: 2 Mekhanizatoriv Street, Kyiv,
03035, Ukraine; tel.: +38 (044) 364-40-11

Passed for printing: 29.12.2017

Printed by LLC «Printinh Industri».

4 Korolenkivska street, Kyiv, 01033, Ukraine.

Circulation – 1000 copies



Electronic version of journal is placed on the official site of SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»: www.journal.idvnamnu.com.ua; on the site of National Library of Ukraine named after Vernadsky: www.nbuv.gov.ua; on the site of Scientific Electronic Library: www.elibrary.ru.

The journal's articles are indexed by Google Scholar.

«Dermatology and Venereology» journal is registered by scientometric systems: Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, Russian Science Citation Index (RSCI).

Total or partial reproduction by any means of the materials published in this edition is allowed only by written permission of the publisher. Articles marked with © are published as advertisements. The mark © is used for promotional publications containing information about medical laboratory services, medical clinics, medical equipment, etc., including medicines that are not included in the list of prohibited for advertising drugs. Publications marked with © provide the information about drugs and intended for medical and pharmaceutical workers.

The legal regime of the information contained in this publication or provided for distribution at special events with medical issues, primarily determined by the Law of Ukraine of 04.04.1996. №123/96VR «On Medicines». Content of promotional and informational materials is the sole responsibility of individuals who submit these materials for publication in the journal.

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

С.В. Возіанова, І.Й. Дасюк, Т.Є. Дасюк	
Сучасний погляд на патогенез акне та лікування середньотяжких і тяжких форм	8
П.В. Федорич	
Урогенітальний трихомоноз: новий погляд на проблему	12

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В.В. Бочарова	
Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодулюючої терапії вугрової хвороби	17
С.В. Возіанова, Н.Г. Горovenko, В.В. Бойко, З.І. Россоха	
Аналіз показників ступеня тяжкості дисгидротичної екземи долонь і стоп з урахуванням індексу DASI, шкали оцінки HECSI та поліморфізму C646G за геном NR3C1	21

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

М.Р. Анфілова	
Імуномодулююча терапія статинами в комплексному лікуванні урогенітальних інфекцій, спричинених <i>C. trachomatis</i>, <i>M. genitalium</i>, <i>U. urealyticum</i>	26
Л.А. Болотна	
Топічний метронідазол у лікуванні розацеа	32
С.В. Возіанова, І.І. Горда	
Перспективи вивчення впливу метаболічного синдрому на виникнення та перебіг гніздової alopecii	39
Н.В. Деркач	
Алергоанамнез та шкірні прик-тести у дорослих, хворих на atopічний дерматит	42
К.О. Кочет	
Особливості епідеміології та клінічних проявів у хворих на ліпоїдний некробіоз	47
І.О. Літус	
Значення фіброепітеліальних поліпів шкіри в оцінці метаболічних порушень	52
Є.М. Міхньова	
Рубцеві alopecii (псевдопелада Брока, дискоїдний червоний вовчак, червоний плоский лишай)	56
І.О. Олійник, К.Є. Іщейкін, О.А. Гаврилюк	
Роль хондропротекторів у лікуванні артропатичного псоріазу	60
В.П. Федотов, К.А. Веретельник	
Оптимізація терапії хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом з урахуванням динаміки низки показників регулюючих систем гомеостазу	65
Н.В. Чухраєв, Г.В. Терехов, І.П. Дмитренко	
Лікування хворих на великобляшковий псоріаз методом електрофорезу автоплазми крові	73
Л.Д. Калюжна	
Перевага зовнішньої терапії оніхомікозів	78

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Е.М. Солошенко, Г.К. Кондакова, В.Г. Колесніков, Н.В. Хміль, З.М. Шевченко, Т.П. Ярмак	
Оцінка сенсibiliзації до побутових алергенів за допомогою НВЧ-діелектрометрії	82

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Л.Д. Калюжна, Л.В. Гречанська	
Синдром Уелла в групі еозинофільних дерматозів	86
Г.С. Чеховська	
Клінічна та дерматоскопічна характеристика невусів з вінчиком	89

НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ В МЕДИЦИНІ

К.І. Кравець	
Становлення та застосування телемедицини у світі та в Україні	94

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

С.В. Возианова, И.Й. Дасюк, Т.Е. Дасюк Современный взгляд на патогенез акне и лечение среднетяжелых и тяжелых форм	8
П.В. Федорич Урогенитальный трихомоноз: новый взгляд на проблему	12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Бочарова Патогенетическое обоснование нейропептидомодулирующей терапии угревой болезни	17
С.В. Возианова, Н.Г. Горovenko, В.В. Бойко, З.И. Россоха Анализ показателей степени тяжести дисгидротической экземы ладоней и стоп с учетом индекса DASI, шкалы оценки HECSI и полиморфного варианта <i>C646G</i> гена <i>NR3C1</i>	21

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.Р. Анфилова Иммуномодулирующая терапия статинами в комплексном лечении урогенитальных инфекций, вызванных <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>U. urealyticum</i>	26
Л.А. Болотная Топический метронидазол в лечении розацеа	32
С.В. Возианова, И.И. Гордая Перспективы изучения влияния метаболического синдрома на возникновение и течение гнездовой алопеции	39
Н.В. Деркач Аллергоанамнез и кожные прик-тесты у взрослых, больных атопическим дерматитом	42
К.А. Кочет Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом	47
И.А. Литус Значение фиброэпителиальных полипов кожи в оценке метаболических нарушений	52
Е.Н. Михнева Рубцовые алопеции (псевдопелада Брока, дискоидная красная волчанка, красный плоский лишай)	56
И.А. Олейник, К.Е. Ищейкин, А.А. Гаврилюк Роль хондропротекторов в лечении артропатического псориаза	60
В.П. Федотов, К.А. Веретельник Оптимизация терапии больных псориазом с сопутствующим малассезиозом с учетом динамики ряда показателей регулирующих систем гомеостаза	65
Н.В. Чухраев, Г.В. Терехов, И.П. Дмитренко Лечение больных крупнобляшечным псориазом методом электрофореза аутоплазмы крови	73
Л.Д. Калужная Преимущество топической терапии онихомикозов	78

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Э.Н. Солошенко, А.К. Кондакова, В.Г. Колесников, Н.В. Хмель, З.М. Шевченко, Т.П. Ярмак Оценка сенсибилизации к бытовым аллергенам с помощью КВЧ-диэлектротрии	82
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Л.Д. Калужная, Л.В. Гречанская Синдром Уэлла в группе эозинофильных дерматозов	86
А.С. Чеховская Клиническая и дерматоскопическая характеристика невусов с венчиком	89

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

К.И. Кравец Становление и применение телемедицины в мире и в Украине	94
---	----

RESEARCH VIEW

S.V. Vozyanova, I.J. Dasyuk, T.Y. Dasyuk	
Contemporary view of acne pathogenesis and treatment of moderate and severe forms	8
P.V. Fedorych	
Urogenital trichomonosis: a new summary to the problem	12

ORIGINAL RESEARCHES

V.V. Bocharova	
Pathogenetic substantiation of neuropeptidomodelling therapy of acne	17
S.V. Vozyanova, N.G. Gorovenko, V.V. Boyko, Z.I. Rossokha	
Analysis of indicators of severity of the dyshidrotic eczema of palms and soles taking into account indice DASI, HECSI assessment scale and polymorphic variant of <i>C646G</i> of the <i>NR3C1</i> gene	21

CLINICAL OBSERVATIONS

M.R. Anfilova	
Immunomodulatory therapy with statins in the complex treatment of urogenital infections caused by <i>C. trachomatis</i>, <i>M. genitalium</i>, <i>U. urealyticum</i>	26
L.A. Bolotna	
Topical metronidazole in the treatment of rosacea	32
S.V. Vozyanova, I.I. Horda	
Prospects of studying the influence of the metabolic syndrome on the emergency and clinical course of alopecia areata	39
N.V. Derkach	
Allergic anamnesis and skin prick-tests in adults patients with atopic dermatitis	42
K.O. Kochet	
Clinical and epidemiological characteristics in patients with necrobiosis lipoidica	47
I.A. Litus	
Meaning of skin tags in assessment of metabolic dispatches	52
Y.N. Mikhnova	
Cicatricial alopecias (Brocq pseudopelade, discoid lupus erythematosus, lichen planus)	56
I.O. Oliinyk, K.E. Ishcheikin, O.A. Havryliuk	
The role of chondroprotectors in the treatment of psoriatic arthritis	60
V.P. Fedotov, K.A. Veretelnik	
Optimization of therapy of patients with psoriasis with concomitant malassezia infection, taking into account the dynamics of a number of parameters of the regulatory systems of homeostasis	65
M.V. Chukhraiev, G.V. Terekhov, I.P. Dmytrenko	
Treatment of patients with large-plaque of psoriasis by electrophoresis of blood autoplasm	73
L.D. Kaliuzhna	
Preference of topical therapy of onychomycosis	78

EXPERIMENTAL STUDIES

E.N. Soloshenko, A.K. Kondakova, V.G. Kolesnikov, N.V. Khmil, Z.M. Shevchenko, T.P. Yarmak	
Estimation of sensitisation to domestic allergens by means of EHF-dielectrometry	82

CLINICAL CASES

L.D. Kaliuzhna, L.V. Hrechanska	
Well's syndrome in eosinophilic dermatosis group	86
G.S. Chekhovska	
Clinical and dermatoscopic characteristics of nevuses with a whisk	89

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

K.I. Kravets	
Formation and application of telemedicine in the world and in Ukraine	94

Сучасний погляд на патогенез акне та лікування середньо-тяжких і тяжких форм

С.В. Возіанова¹, І.Й. Дасюк², Т.Є. Дасюк³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

² Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівський шкірно-венерологічний диспансер № 2»

³ Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Резюме

Проведено огляд даних літератури стосовно патогенезу акне і сучасного лікування цього захворювання. Розглянуто сучасний підхід до терапії акне з урахуванням тяжкості захворювання. Особливу увагу приділено найефективнішому лікуванню хворих на акне системним ретиноїдом – ізотретиноїном.

Ключові слова: акне, патогенез, *Propionibacterium acnes*, лікування, ретиноїди, ізотретиноїн.

Acne vulgaris (акне) – захворювання, на яке страждає 9,4% населення світу [27]. Акне є актуальною проблемою для наукової та практичної медицини, в тому числі й в Україні [5, 6]. Захворювання відоме давно: до наших днів дійшли описи вугрової хвороби у мешканців Риму, Єгипту та Греції більше як двохтисячної давності [1]. На сучасному етапі акне лишається однією з найпоширеніших проблем у практиці лікаря-дерматолога та косметолога [7].

За даними епідеміологічних досліджень, 35–90% підлітків і 10–20% молодих людей хворіють на акне [15]. Аналіз віково-статевих особливостей свідчить, що поширеність акне серед хлопців-підлітків коливається в межах 95–100%, дівчат-підлітків 16–17 років – у 83–85%, а при досягненні віку 20 років акне ідентифікують у 42,5% молодих чоловіків та 50,9% жінок [25]. Актуальність вивчення акне зумовлена не лише значним поширенням серед осіб молодого й середнього віку, але й хронічним перебігом захворювання, резистентністю до загальноприйнятої терапії, порушенням у хворих психоемоційного статусу і соціальної адаптації тощо [1, 2, 28].

Згідно із сучасними уявленнями, виникнення вугрової хвороби проходить на тлі декількох взаємопов'язаних патогенетичних механізмів. На сьогодні чітко визначені головні ланки патогенезу акне: збільшення продукції себуму; патологічна

десквамація епітелію себоцейних фолікулів; розмноження *Propionibacterium acnes*, розвиток запалення.

Акне є багатофакторним запальним дерматозом. Хімічні зміни у шкірному салі й діяльність анаеробних бактерій *P. acnes* відіграють важливу роль у запуску патологічного процесу. *P. acnes* секретують протопорфірини й ліпази, які генерують прозапальні ліпіди, що призводить до утворення комедонів і запальних елементів [20].

Шкірне сало складається з тригліцеридів (~ 41%), ефірів воску (~ 26%), сквалену (~ 12%), жирних кислот (~ 16%), холестерину і його ефірів (~ 5%) та виділяється сальними залозами. Сальні залози мають найбільші розміри у віці від 18 до 35 років, потім зменшуються. Декілька сальних залоз впадають в одну фолікулярну протоку. Гіперкератоз і надлишкове утворення себуму призводять до obturacji вивідного протоку сальної залози й утворення комедону. В анаеробних умовах, що створилися, відбувається розмноження анаеробних мікроорганізмів, ріст бактерій ініціює розвиток запальних елементів акне – утворення папул, пустул, вузлів і кист, при розриві яких з наступною реепітелізацією можуть виникати рубці.

P. acnes здатні не лише гідролізувати шкірне сало, а й провокувати хемотаксис лімфоцитів і підвищувати активність системи комплементу. Медіатори запалення, які утворюються в сальній залозі, призводять до появи клінічних ознак (папули, пустули,

кисти тощо). Слід зазначити, що при збільшеному об'ємі шкірного сала знижується концентрація ненасиченої ліноленової кислоти, яка, як вважають, є основним регулятором диференціювання кератиноцитів, пригнічує експресію ензиму трансглютамінази, що бере участь у синтезі кератину [3, 23].

Розвиток і перебіг акне залежить від порушення співвідношення між андрогенами і естрогенами в організмі хворого. Естрогени гальмують появу вугрів, а андрогени і прогестерон сприяють їх виникненню. Сальні залози андрогенчутливі, під впливом андрогенів збільшується внутрішньоклітинний синтез ліпідів, регулюється мітотична активність клітин. В пубертатний період андрогенна стимуляція, переважно тестостероном, призводить до збільшення кількості себоцитів і синтезу шкірного сала.

Клініко-лабораторні показники у жінок з акне зі змішаною гіперандрогенією і гіперпролактинемією характеризуються одночасною появою перших клінічних ознак акне і менархе у 81,58% жінок; зв'язком загострення акне з менструальним циклом у 51% хворих; порушенням менструальної функції у 48,68% пацієнток; більш тяжким перебігом акне за наявності спадковості; метаболічними відхиленнями з наявністю інсулінорезистентності й порушення ліпідного обміну з підвищенням вмісту холестерину та ліпопротеїнів низької щільності [2, 7].

Продукція шкірного сала може бути й не пов'язана з гормональними змінами, рівень тестостерону може визначатися в нормі, і ці порушення пов'язують з гіперчутливістю рецепторів, підвищеною активністю ферментних систем, що беруть участь в синтезі андрогенів у сальних залозах і кератиноцитах, та впливом *P. acnes*. Одним з ключових моментів у патогенезі акне вважають фолікулярний гіперкератоз. Зрештою переважання процесів проліферації та дискератозу над десквамацією епітелію призводить до закриття протоки сально-волосяного фолікула. В протоці сально-волосяного фолікула аеробні стафілококи й мікрококи локалізовані у верхній частині протоки і не відіграють важливої ролі в патогенезі акне, в той час як анаеробні, зокрема *P. acnes*, знаходяться в нижній частині протоки і секрет сальної залози є субстратом для їх розмноження.

Колонізація шкіри *P. acnes* збільшується з віком і досягає максимуму в період пубертату. Встановлено, що *P. acnes* прямо й опосередковано впливають на виникнення як незапальних (відкриті й закриті комедони), так і запальних (папули, пустули, вугрі) акне. Відомо, що молекула тригліцериду під дією ліпаз *P. acnes* здатна розпадатись до трьохатомного спирту гліцерину, який необхідний для життєдіяльності *P. acnes*, та до жирних кислот, яким притаманні комедогенні властивості [3, 7].

Акне є багатофакторним захворюванням з багатьма чинниками, зокрема такими як мікрофлора шкіри, гормональні впливи, стрес, а також харчування [10, 13, 16, 27]. В багато численних дослідженнях

виявлено, що провокувати маніфестацію акне може вживання продуктів з високим глікемічним індексом, виявлено залежність між рівнями інсуліну та андрогенів і зроблено припущення, що причиною гіперандрогенії може бути гіперінсулінізм [19, 22, 26].

Значна роль зарубіжними та вітчизняними дослідниками приділяється вивченню генетичних чинників розвитку акне, впливу генних мутацій на розвиток і тяжкість перебігу захворювання [9, 17, 18]. «Останнім часом патогенетичне вивчення акне все більше зосереджене на тому, що в основі захворювання лежить генетично детермінований тип секреції сальних залоз у період статевого дозрівання. Стверджують, що пубертатний вік, надлишкова вага, акне у батьків є провідними факторами для розвитку акне» [8].

В українські стандарти діагностики та лікування акне введено модифіковану класифікацію G. Plewing & V. Kligman (1994), за якою форми акне поділяють на звичайні (*acne vulgaris*), особливі та екзогенні (спричинені впливом зовнішніх факторів).

Високий рівень захворюваності несе серйозну медичну та соціальну небезпеку. Незважаючи на застосування сучасних лікарських препаратів, спостерігається значний відсоток невдач в терапії вугрової хвороби, тому пошук нових методів лікування хворих є актуальним науково-практичним завданням.

Згідно з даними літератури, з основними труднощами при лікуванні пацієнтів з акне лікарі стикаються при виборі методу терапії. Сучасні підходи до лікування акне охоплюють призначення різних зовнішніх і системних лікарських засобів, що впливають на гіперплазію і гіперсекрецію шкірного сала, фолікулярний гіперкератоз, розмноження *P. acnes* та інших мікроорганізмів, запалення в дермі. Індивідуалізована терапія вугрової хвороби базується на анамнезі захворювання, досвіду попереднього лікування, спадковості, результатах обстеження (загальноклінічних, біохімічних, бактеріоскопічних, інструментальних тощо). Алгоритм лікування акне залежить від ступеня тяжкості: легка форма акне обмежується місцевим лікуванням, а середня і тяжка потребують не лише місцевої, а й системної терапії [12].

До групи сучасних патогенетичних засобів зовнішньої терапії вугрової хвороби належать місцеві ретиноїди, азелаїнова кислота, зовнішні антибіотики та бензоїлпероксид. При цьому, згідно з даними низки дослідників, найбільшу себосупресивну та комедолітичну ефективність серед відповідних засобів мають місцеві ретиноїди (третиноїн, ретин-А та ін.).

На сьогодні найефективнішою групою лікарських засобів для терапії тяжких форм акне є системні ретиноїди. Показаннями до застосування є тяжкі форми акне, при яких інші види терапії були неефективні; папуло-пустульозні акне середньої тяжкості, при яких 2–3 рази відзначався позитивний ефект при традиційній терапії, але після відміни відзначались

рецидиви; загострення акне з вираженою схильністю до утворення рубців; депресії та дисморфобії при акне (в тому числі й при легкій формі); застосування пероральних контрацептивів у жінок з акне із симптомами периферійної гіперандрогенії; виражена себорея [3, 7].

Ретиноїди (лат. *retina* – сітківка, *oid* – похідне чого-небудь) – це агенти, які здатні спричинювати специфічні біологічні відповіді в результаті зв'язування і активації рецепторів ретиноевої кислоти (РК). РК – це активна форма вітаміну А, її трансформація (третіноїн) для місцевого застосування в 1962 р. виявилась активною при багатьох дерматозах. В 1969 р. А. Kligman повідомив про активність третіноїну при акне, а на початку 1980-х років синтезовано його ізомер – ізотретіноїн (13-цис-РК, 13цРК).

Ретиноїди з одним ароматичним кільцем у структурі (ацитретин, етретинат) належать до II покоління ретиноїдів і застосовуються при лікуванні псоріазу та дерматозів з явищами гіперкератозу. Поліароматичні ретиноїди відносять до III генерації ретиноїдів і застосовують в онкологічній практиці (Т-клітинна лімфома шкіри). До IV покоління відносять тазаротен (гель для лікування псоріазу) та крем адапален (терапія акне).

Після відкриття ядерних рецепторів до РК (Retinoic Acid Receptor) RARs та RXRs почалась нова ера вивчення механізму дії ретиноїдів. Після взаємодії комплексу «рецептор–ретиноїд» підвищується синтез білка-регулятора транскрипції гена, відповідального за проліферацію і диференціацію кератиноцитів або себоцитів. Стимуляція сальних залоз, де переважають RXR- α , призводить до апоптозу себоцитів і, як наслідок, до зменшення салоутворення [7, 14].

Багаточисленні дослідження зарубіжних і вітчизняних дослідників свідчать, що ізотретіноїн на сьогодні є найефективнішим лікарським засобом для терапії акне, особлива увага приділяється системному лікуванню тяжких форм захворювання. Препарат діє на всі ланки патогенезу захворювання, забезпечує клінічне одужання у 80–90% випадків.

Метаболізм 13цРК варіабельний і залежить від дози препарату. Останніми роками проводяться

широкі дослідження щодо застосування низьких доз препарату. Ізотретіноїн зумовлює гепатотоксичність, тератогенність, патологію з боку внутрішніх органів, що часто обмежує його застосування. Біодоступність препарату під час їди становить близько 40%, натще – 25%, що обумовило необхідність створення нової лікарської форми, яка б збільшила біодоступність, зменшила варіабельність метаболізму 13цРК, знизилася ймовірність розвитку побічних ефектів [4–6, 11, 21].

При тяжких формах акне ініціальна доза ізотретіноїну зазвичай становить від 0,5 мг/кг/добу протягом першого місяця, потім збільшується до 1,0 мг/кг/добу з урахуванням переносимості дози пацієнтом. При дуже тяжких формах акне рекомендовані навіть нижчі початкові дози ізотретіноїну, де може бути ще й потреба в системних стероїдах. Що стосується добової дози, то більшість досліджень не показало суттєвої різниці в позитивній динаміці клінічних проявів акне між дозами 0,5 і 1,0 мг/кг/добу; водночас вказують на істотну різницю щодо рецидивів і необхідності повторного лікування. У групах, де пацієнти отримували 1,0 мг/кг/добу, рецидиви наставали пізніше та була менша потреба у повторному лікуванні ізотретіноїном у порівнянні з тими особами, яким призначали 0,5 мг/кг/добу. Так само нижчий рівень рецидивів був у тих, хто досягав кумулятивної дози 120 мг/кг, на відміну від тих осіб, які мали кумулятивну дозу менше 120 мг/кг. Отже, тяжкі форми акне потребують кумуляції дози ізотретіноїну від 120 до 150 мг/кг для зменшення ризику рецидиву захворювання [29].

Визначені наукові прогалини та потреба подальшого вивчення теми лікування акне системним ізотретіноїном: довгострокові проспективні дослідження для визначення наявності причинно-наслідкового зв'язку між ізотретіноїном і депресією, ізотретіноїном і запальними захворюваннями кишечника; пошук найкращих методів профілактики незахищеної вагітності при прийомі ізотретіноїну; проспективні довготривалі дослідження для вивчення оптимальної загальної кумулятивної дози в залежності від типу та тяжкості акне [29].

Список літератури

1. Брнова І.М. Проблеми об'єднання з більшими акне і шляхи їх подолання лікарем [Текст] / І.М. Брнова // Дерматологія та венерологія. – 2017. – № 1 (75). – С. 65–68.
2. Голоусенко І.Ю. Акне, змішана гіперандрогенія і гіперпролактинемія [Текст] / І.Ю. Голоусенко, Ю.Н. Перламуртов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2012. – № 2. – С. 4–7.
3. Кутасевич Я.Ф. Акне: динаміка змін мікробіоценозу в процесі саногенезу у пацієнтів, що отримують системні ретиноїди [Текст] / Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, І.М. Брнова // Дерматологія та венерологія. – 2016. – № 4 (74). – С. 43–54.
4. Кутасевич Я.Ф. Огляд лікування тяжких форм угревої хвороби [Текст] / Я.Ф. Кутасевич, І.А. Маштакова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 3 (42). – С. 66–72.
5. Масюкова С.А. Сучасні можливості ефективного лікування акне: місце ізотретіноїну [Текст] / С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева // Consilium Medicum. Дерматологія (Прил.). – 2015. – № 4. – С. 17–20.
6. Молодова Ю.С. Приміненні низьких доз ізотретіноїну в лікуванні тяжких вульгарних угрей [Текст] / Ю.С. Молодова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2012. – № 2. – С. 60–70.
7. Монахов С.А. Рациональная терапия акне [Текст] / С.А. Монахов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2016. – № 4 (63). – С. 70–78.
8. Петренко А.В. Зіставлення генетичної складової в родинах хворих на акне [Текст] / А.В. Петренко // Дерматологія та венерологія. – 2017. – № 1 (75). – С. 20–23.
9. Петренко А.В. Тяжкість перебігу акне в залежності від варіантів генних поліморфізмів [Текст] / А.В. Петренко, З.І. Россоха // Дерматологія та венерологія. – 2017. – № 2 (76). – С. 33–36.

References

1. Bronova IM. Problemy obscheniya s bol'nymi akne i puti ih preodoleniya lechashchim vrachom (Communication problems with patients of acne and ways to overcome physician). Dermatology and venerology. 2017;1(75):65–68.
2. Golousenko Yu, Perlamutrov Yu N. Akne, smeshannaya giperandrogeniya i giperprolaktinemiya (Treatment of acne in women with various forms of hyperandrogenism). Journal of postgraduate medical education. 2012;2:4–7.
3. Kutasevich YF, Dzhorava SK, Bronova IM. Akne: dinamika izmeneniy mikrobiotsenoza v protsesse sanogeneza u patsientov, poluchayuschiy sistemnyye retinoidy (Acne: dynamics of microbiocenosis changes in the process of sanogenesis for patients administered with systemic retinoids). 2016;4(74):43–54.
4. Kutasevich YF, Mashtakova IA. Opyt lecheniya tyazhelykh form ugrevoy bolezni (An experience in the treatment of severe acne). Ukr J of dermatol, venerol, cosmetol. 2011;3(42):66–72.
5. Masyukova SA, Sanakoeva EG. Sovremennyye vozmozhnosti effektivnoy terapii akne: mesto izotretinoina (Modern possibilities of effective acne treatment: isotretinoin). Consilium Medicum. Dermatology. 2015;4:17–20.
6. Molodova UC. Primeneniye nizkikh doz izotretinoina v lechenii bolnykh vulgarnymi ugryami (Low-dose regimen of isotretinoin in treatment of acne vulgaris). Journal of postgraduate medical education. 2012;2:60–70.
7. Monakhov SA. Ratsionalnaya terapiya akne (Rational therapy of acne). M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. 2016;4(63):70–78.
8. Petrenko AV. Zistavlennyya genetichnoyi skladovoyi v rodyinah hvorykh na akne (Comparison of genetic component in families of patients with acne). Dermatology and venerology. 2017;1(75):20–23.

10. Ранда Я. Особливості мікробного пейзажу шкіри у хворих на вугрову хворобу [Текст] // Я. Ранда // Дерматологія та венерологія. – 2017. – № 1 (75). – С. 30–33.
11. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации [Текст] / А.А. Кубанова, Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский и [др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 5. – С. 102–114.
12. Цепколенко В.А. Современные подходы к патогенезу и лечению угревой болезни [Текст] / В.А. Цепколенко, Д.И. Маврова // Дерматологія та венерологія. – 2007. – № 4 (38). – С. 41–44.
13. Acne and Telomere Length: A new spectrum between Senescence and Apoptosis Pathways [Text] / S. Ribero, M. Sanna, A. Visconti, A. Navarini, A. Aviv [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2017. – Vol. 137 (2). – P. 513–515.
14. Alitretinoin, a dual RAR and RXR agonist, modulates leukocyte recruitment pathways and suppressed dendritic cell functions in vitro and in vivo [Text] / S. Kislak, S. Meller, R. Mota, B. Bühren [et al.] // 44th Annual ESDR Meeting, 10–13 September, 2014; J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 72.
15. Bhathe K. Epidemiology of acne vulgaris [Text] / K. Bhathe, H.C. Williams // Br. J. Dermatol. – 2013. – N 168. – P. 474–485.
16. Fielder F. Acne and Nutrition: Systemic Review [Text] / F. Fielder, G. Stangl, E. Fiedler, K. Taube // Acta Derm. Venerol. – 2017. – N 97. – P. 7–9.
17. Genomic and proteomic differences of five subtypes of *Propionibacterium acnes* and its relation to acne pathogenesis [Text] / I. Dekio, R. Culac, M. Sakamoto, M. Hattori, H. Klenk [et al.] // 44th Annual ESDR Meeting, 10–13 September, 2014; J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 78.
18. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris [Text] / A.A. Navarini, M.A. Simpson, M.E. Weale, A. Layton, J.J. Voegel [et al.] // 44th Annual ESDR Meeting, 10–13 September, 2014; J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 53.
19. Insulin Activates Phosphoinositide-3-Kinase/Akt/Forkhead box-O1 Pathways in SZ95 Sebocytes in Vitro [Text] / Y. Mirdamadi, A. Thielitz, A. Wiede, S.R. Quist, M. Lotzing [et al.] // 44th Annual ESDR Meeting, 10–13 September, 2014; J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 65.
20. In vitro and in vivo efficacy of new complex on acne pathogenesis: P. acnes case [Text] / S. Trompezinski, S. Weber, B. Cadars, F. Larue, N. Ardiet [et al.] // 44th Annual ESDR Meeting, 10–13 September, 2014; J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 35.
21. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne A Systematic Review and Meta-analysis [Text] / Y. Lee, T. Scharnitz, J. Muscat, A. Chen, G. Gupta-Elera [et al.] <http://archderm.jamanetwork.com/> by a Central Michigan University JAMA Dermatol Published online December 2, 2015.
22. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments [Text] / G. Fabbrocini, R. Izzo, A. Faggiano, M. Del Prete, M. Donnarumma [et al.] // Clinical and Experimental Dermatology. – 2016. – N 41. – P. 38–42.
23. Modulation of hyperseborrhea by targeting inflammatory pathways involved in acne pathogenesis: in vitro and in vivo studies [Text] / S. Bredif, N. Lachmann, S. Leclere-Bienfait, J. Rocheteau, H. Talbot [et al.] // 44th Annual ESDR Meeting, 10–13 September, 2014; J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 12.
24. Suh D.H. What's new in the pathiopathology of acne? [Text] / D.H. Suh, H.H. Know // J. Dermatol. – 2015. – N 172 (Suppl. 1). – P. 13–19.
25. The prevalence of acne in adults 20 years and older [Text] / C.N. Collier, J.C. Harper, J.A. Cafardi [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. – Vol. 58 (1). – P. 56–59.
26. The role of IGF-1 induced sebogenesis and inflammation in vitro [Text] / A. Mastrofrancesco, M. Ottaviani, G. Cardinali, M. Ludovici, S. Briganti [et al.] // 44th Annual ESDR Meeting, 10–13 September, 2014; J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 37.
27. Ulvestad M. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study [Text] / M. Ulvestad, E. Bjertness, F. Dalgard, J.A. Halvorsen // JEADV, Dermatol. and Venereol. – 2017. – Vol. 31 (3). – P. 530–535.
28. Yu-Chen H. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis [Text] / H. Yu-Chen, C. Ying-Chih // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. – N 76 (Issue 6). – P. 1068–1076.
29. Zaenglein A.L. Guidelines of care for the management of acne vulgaris [Text] / A.L. Zaenglein, A.L. Pathy, B.J. Schlosser, A. Ali Khan, H.E. Baldwin [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2016. – N 74 (5). – P. 945–973.
9. Petrenko AV, Rossokha ZI. Tyazhklst pereblgu akne v zalezhnosti vld varlantly gen-nih polymorfizmiv (Severity of acne depending on gene polymorphisms). Dermatolology and venerology. 2017;2(76):33–36.
10. Randa Y. Osoblivosti mikrobnogo peyzazhu shkiri u hvorih na vugrovu hvorobu (Features of microbial landscape of the skin of patients with acne vulgaris). Dermatolology and venerology. 2017;1(75):30–33.
11. Kubanova AA, Araviyskaya YeR, Sokolovsky YeV, Dvorova YeK, FadeyevaYeL. Sistemnoe lechenie tyazhelyih form akne: opyt ispolzovaniya izotretinoina v Rossiyskoy Federatsii (Systemic treatment of severe forms of acne: experience of using Isotretinoin in the Russian Federation). Vestnik Dermatolog.iVenerolog. 2013;5:102–114.
12. Tsepcoenko VA, Mavrova DI. Sovremennyye podhodyi k patogenezu i lecheniyu ugrevoy bolezni (Modern approach to pathogenesis and treatment of acne vulgaris). Dermatolology and venerology. 2007;4(38):41–43.
13. Ribero S, Sanna M, Visconti A, Navarini A, Aviv A, et al. Acne and Telomere Length: A new spectrum between Senescence and Apoptosis Pathways. J. Invest. Dermatol. 2017;137(2):513–515.
14. Kislak S, Meller S, Mota R, Bühren B, et al. Alitretinoin, a dual RAR and RXR agonist, modulates leukocyte recruitment pathways and suppressed dendritic cell functions in vitro and in vivo. J. Invest. Dermatol. 2014;134(2):72.
15. Bhathe K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br. J. Dermatol. 2013;168:474–485.
16. Fielder F, Stangl G, Fiedler E, Taube K. Acne and Nutrition: Systemic Review. Acta Derm Venerol. 2017;97:7–9.
17. Dekio I, Culac R, Sakamoto M, Hattori M, Klenk H, et al. Genomic and proteomic differences of five subtypes of *Propionibacterium acnes* and its relation to acne pathogenesis. J. Invest. Dermatol. 2014;134(2):78.
18. Navarini AA, Simpson MA, Weale ME, Layton A, Voegel JJ, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. J. Invest. Dermatol. 2014;134(2):53.
19. Mirdamadi Y, Thielitz A, Wiede A, Quist SR, Lotzing M, et al. Insulin Activates Phosphoinositide-3-Kinase/Akt/Forkhead box-O1 Pathways in SZ95 Sebocytes in Vitro. J. Invest. Dermatol. 2014;134(2):65.
20. Trompezinski S, Weber S, Cadars B, Larue F, Ardiet N, et al. In vitro and in vivo efficacy of new complex on acne pathogenesis: P.acnes case. J. Invest. Dermatol. 2014;134(2):35.
21. Lee Y, Scharnitz T, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, et al. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne A Systematic Review and Meta-analysis. <http://archderm.jamanetwork.com/> by a Central Michigan University JAMA Dermatol Published online December 2, 2015.
22. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, Donnarumma M, et al. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. Clinical and Experimental Dermatology. 2016;4:38–42.
23. Bredif S, Lachmann N, Leclere-Bienfait S, Rocheteau J, Talbot H, et al. Modulation of hyperseborrhea by targeting inflammatory pathways involved in acne pathogenesis: in vitro and in vivo studies. J. Invest. Dermatol. 2014;134(2):12.
24. Suh DH, Know HH. What's new in the pathiopathology of acne? Br J Dermatol. 2015;172(1):13–19.
25. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):56–59.
26. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Cardinali G, Ludovici M, Briganti S, et al. The role of IGF-1 induced sebogenesis and inflammation in vitro. J. Invest. Dermatol. 2014;134(2):37.
27. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. JEADV, Dermatol and Venereol. 2017;31(3):530–535.
28. Yu-Chen H, Ying-Chih C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2017;76(6):1068–1076.
29. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Ali Khan A, Baldwin HE. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945–973.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ АКНЕ И ЛЕЧЕНИЕ СРЕДНЕТАЖЕЛЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ

С.В. Возианова¹, И.И. Дасюк², Т.Е. Дасюк³

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

² КУ ЛОС Львовский кожно-венерологический диспансер № 2

³ Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

Резюме

В статье представлен обзор литературы, раскрывающий основные механизмы развития акне и современные методы лечения данного заболевания. Рассмотрен современный подход к терапии акне с учетом тяжести течения заболевания. Особое внимание уделено наиболее эффективному лечению больных акне системным ретиноидом – изотретиноином.

Ключевые слова: патогенез, акне, *Propionibacterium acnes*, лечение, ретиноиды, изотретиноин.

CONTEMPORARY VIEW OF ACNE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF MODERATE AND SEVERE FORMS

S. V. Vozyanova¹, I. J. Dasyuk², T. Y. Dasyuk³

¹ P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

² Lviv Dermatovenerological Dispensary № 2

³ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract

Literature review of acne pathogenesis and contemporary treatment of the disease has been conducted. A modern approach to therapy for acne considering degree of the disease severity has been studied. The special attention has been paid to the most efficient treatment for acne with systemic retinoid – isotretinoin.

Key words: acne, pathogenesis, *Propionibacterium acnes*, treatment, retinoids, isotretinoin.

Відомості про авторів:

Возианова Світлана Віталіївна – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Дасюк Ірина Йосипівна – лікар-дерматовенеролог, Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівський шкірно-венерологічний диспансер № 2».

Дасюк Тарас Євгенович – канд. мед. наук, асистент кафедри дерматології та венерології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького.

Урогенітальний трихомоноз: новий погляд на проблему

П. В. Федорич

Українська військово-медична академія

Резюме

Представлено огляд літературних джерел стосовно урогенітального трихомонозу. Наведено дані власних досліджень щодо колонізації сечостатевої системи людини *Trichomonas tenax* і *Pentatrichomonas hominis*.

Ключові слова: урогенітальний трихомоноз, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*.

Трихомоноз – паразитарне захворювання сечостатевої системи, що спричиняється одноклітинним паразитом *Trichomonas vaginalis*, який належить до царства найпростіших *Protozoa*, класу джгутикових *Flagellata*, роду трихомонад *Trichomonas* [19]. Завдяки рухам джгутиків і хвилеподібній (ундулюючій) мембрані трихомонади здатні активно пересуватися. Вони спроможні утворювати псевдоподії, що забезпечують їм амебоподібний рух. Висока пластичність цитоплазми дає змогу трихомонадам пристосовуватися до дуже вузьких проміжків між клітинами. Вони здатні до існування у джгутиковій та амебоподібній формах [8].

Захворювання на трихомоноз (МКХ-10, A59) становлять чималу проблему в практиці лікарів-дерматовенерологів, урологів і гінекологів, чинять негативний вплив на якість життя пацієнтів. Урогенітальний трихомоноз (УТ) є інфекцією, що передається переважно статевим шляхом (ІПСШ) [1, 26]. Поширення збудника в організмі хазяїна відбувається висхідним шляхом, а також лімфогенно [38]. За даними ВООЗ, щорічний світовий показник захворюваності на УТ становить близько 270 млн осіб. В Україні реєструється в середньому близько 250 тис. хворих на рік [33].

Розрізняють свіжий УТ з гострим, підгострим та торпідним (малосимптомним) перебігом; хронічний (тривалістю понад 2 міс) та асимптомний трихомоноз (стійке й транзиторне трихомонадоносієство) [34]. Інкубаційний період триває від 3 днів до 3–4 тиж, в середньому 7–14 днів. УТ порівняно з гонореєю значно частіше має асимптомний або малосимптомний перебіг. У 5–10% хворих

спостерігається спонтанне клінічне та етіологічне одужання [14].

Поширеність УТ серед жінок в Україні коливається в межах 5–30%. Серед чоловіків на УТ припадає 10% всіх інфекційних захворювань статеві сфери. Відсутність повної реєстрації в Україні не дає змогу достовірно оцінити поширеність захворюваності в різних регіонах і популяціях. Однак статистичні дані свідчать про те, що УТ залишається однією з найпоширеніших сечостатевих інфекцій в Україні [30, 37].

За різними оцінками, частота виявлення УТ у жінок фертильного віку становить близько 30%. У РФ трихомоноз вагітних виявляють в 0,98–32% [2, 26], в тропічних країнах – до 40%, при цьому загроза переривання вагітності відзначається в 36,7% випадках. Приблизно 5% дітей, що народилися від інфікованих матерів, заражаються *T. vaginalis* інтранатально. В Україні серед дітей офіційно щорічно реєструється до 500 випадків трихомонозу у віковій групі до 14 років і близько 4 тис. – від 15 до 17 років [24].

УТ може мати гостру, підгостру і хронічну форму запального процесу. Клінічно проявляється у вигляді кольпіту, вульвіту, вестибуліту, цервіциту, ендоцервіциту, уретриту, простатиту, епідидиміту, циститу й інших форм запальної реакції, у тому числі й ерозій, виразок, що нагадують тверді шанкри. У чоловіків трихомонади можуть уражати уретру, її залози, сім'яні пухирці, передміхурову залозу, придатки яєчка, куперові залози, парауретральні протоки, залози крайньої плоти, сечовий міхур, ниркові миски [20].

Незважаючи на інтенсивне вивчення даної урогенітальної інвазії, у нас в країні немає достатніх відомостей і узагальнюючих даних про закономірності

її поширення [2]. Багато дослідників стверджують, що захворюваність на УТ чоловіків і жінок є приблизно однаковою і становить близько 4% серед дорослого населення [6, 10, 21, 22]. Серед осіб, що відвідують установи дерматовенерологічного профілю з приводу ППСШ, *T. vaginalis* виявляють у 10% випадків і більше [33]. Збільшення вірулентності збудника захворювання, а також певні труднощі в його діагностиці та розвиток резистентності до засобів специфічного лікування часто призводять до хронізації запального процесу як зовнішніх, так і внутрішніх статевих органів, що погіршує прогноз, скорочує період стійкої ремісії [1].

Патогенність *T. vaginalis* для людини не обмежується тільки специфічним запаленням. Вона має різні прояви, зокрема, доведено роль цього збудника у формуванні патогенних мікробіоценозів [3], у тому числі й бактеріального вагінозу у жінок [16, 50], зниженні імунітету [24, 36], сприянні розвитку гіперпластичних процесів в органах сечостатевої системи людини [15, 39]. Особливої уваги заслуговує здатність *T. vaginalis* до захоплення і резервування різних патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у результаті їх неповного фагоцитозу – «резервуарна» функція [5, 50]. Це може зумовлювати можливість тривалої персистенції різних бактерій, вірусів або грибків і дає змогу пояснити невдалі спроби елімінації вказаних мікроорганізмів [13].

Діагноз УТ встановлюється на основі клінічних ознак захворювання і виявлення в досліджуваному матеріалі трихомонад. Для успішної діагностики УТ слід дотримуватися наступних принципів: поєднане використання різних методів діагностики; неодноразове дослідження матеріалу, що вивчається; забір матеріалу з різних вогнищ; правильна техніка забору біологічного матеріалу [20].

Проведення лікування УТ регламентовано відповідними настановами [1]. Воно передбачає, насамперед, застосування препаратів, що мають специфічну антипротозойну активність. Це, як правило, речовини груп нітроїмідазолів (метронідазол, тинідазол, секнідазол, орнідазол) та нітрофуранів (ніфуратель). Під час проведення антипротозойної терапії бажано проводити відповідне місцеве лікування, а також призначати імунобіологічні препарати з метою підвищення опірності організму. Під час лікування пацієнтам суворо забороняється мати сексуальні контакти, а в контрольний період не дозволяється секс без застосування бар'єрних засобів контрацепції з метою запобігання реінфекції [20].

Профілактичні заходи УТ такі самі, як і при гонорей: виявлення та лікування хворих на трихомоноз; виявлення та притягнення до дослідження і лікування осіб – джерел зараження, проведення профілактичних медичних досліджень, санітарно-просвітницької та виховної роботи серед населення. Дівчаток, хворих на трихомоноз, не допускають до дитячих закладів до повного вилікування. Жінки, що захворіли

на трихомоноз, допускаються до праці у дитячих закладах лише після встановлення вилікування [26, 33].

Відомо, що в організмі людини можуть жити кілька десятків найпростіших мікроорганізмів. Морфологічно вони можуть бути досить схожими на *T. vaginalis*. Так, людина може бути носієм трьох видів трихомонад (див. рисунок): *Trichomonas tenax* (*elongata*), *Pentatrichomonas hominis* (*abdominalis*), *T. vaginalis* [4]. У ротовій порожнині у каріозних зубах мешкає *T. tenax* [18]. *P. hominis* – коменсал товстого кишечника [23]. Тим не менше, трихомонадою, що здатна жити в урогенітальному тракті, вважається виключно *T. vaginalis* [11]. Вважається, що *T. tenax* і *P. hominis* не можуть існувати в сечостатевій системі людини, а *T. vaginalis*, в свою чергу, – в ротовій порожнині і кишечнику [33].

Незважаючи на інтенсивне вивчення, в сучасних умовах існують певні труднощі в діагностиці трихомонозу та його лікуванні [28]. Атипові форми *T. vaginalis* є найбільш проблематичними при лабораторній діагностиці, особливо при використанні методики оптичної мікроскопії мазків, оскільки вони мають широку варіабельність своєї форми, розмірів, наявності джгутиків і ядер [12]. Крім того, атипові форми мають певну зовнішню подібність з іншими представниками найпростіших, у тому числі *T. tenax* і *P. hominis*, а також *Giardia lamblia* [35].

У процесі поглибленого вивчення способів діагностики трихомонозу нашу увагу притягло виявлення певної кількості невідповідностей при ідентифікації даного збудника за умови одночасного використання для цього різних діагностичних методів [9]. Так, при одночасному використанні оптичної мікроскопії і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у одних і тих самих пацієнтів при дослідженні одного й того самого біологічного матеріалу результати визначення істотно різнились. Причому, всупереч очікуванням, методика оптичної мікроскопії виявилася більш результативною, ніж ПЛР.

Зважаючи на набагато більшу специфічність і чутливість ПЛР, ніж оптичної мікроскопії, нами було зроблено припущення щодо можливості існування в сечостатевій системі людини інших найпростіших, окрім *T. vaginalis*. Таке припущення періодично висувалось фахівцями різних країн. Існують дані щодо

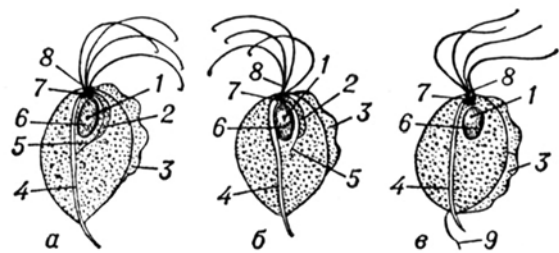


Рис. Трихомонади: а – *T. vaginalis*; б – *T. tenax*; в – *T. hominis*:
1 – ядро; 2 – парабазальний апарат; 3 – ундулююча мембрана;
4 – аксостиль; 5 – парабазальна нитка; 6 – ядро; 7 – блефаропласт;
8 – передні джгутики; 9 – кінцевий джгутик

визначення в різних органах і системах *P. hominis* [43, 48] і *T. tenax* [37, 44, 47]. Проте випадки виявлення *T. tenax* і *P. hominis* у сечостатевої системи людини були поодинокі, не носили ознак масовості і вважались, як правило, результатом контамінації під час забору біологічного матеріалу [44].

Таким чином, виникла нагальна необхідність у більш ретельному вивченні представників типу найпростіших з точки зору їх можливості колонізувати сечостатеву систему людини та набуття патогенних властивостей при цьому. За останні декілька десятиліть істотно змінились умови життєдіяльності сучасної людини [17]. Водночас, як відомо, змінилась патогенність певних мікроорганізмів у сечостатевої системи людини, наприклад, мікоплазм і гарднерел [25].

Можна припустити, що непатогенні, як вважалося досі, для урогенітального тракту трихомонади (*T. tenax*, *P. hominis*) теж могли зазнати певного патоморфозу і набутти здатності колонізувати сечостатеву систему людини. Можливо, такі властивості могли б виникнути при потраплянні цих збудників у сечостатеву систему при незахищеному бар'єрними засобами, відповідно, оральному та анальному сексу, які набули великого поширення в інтимних стосунках наших сучасників. Оральний секс сьогодні – звичайна сексуальна практика гетеросексуальних і гомосексуальних пар [49]. Науково доведено, що оральний секс – це шлях передачі гонореї, сифілісу й деяких інших інфекційних агентів [29]. Феліяція несе ризик придбання інфекції партнером з орального сексу. Кунілінгус, імовірно, призводить до бактеріального вагінозу.

З поширенням практики орального сексу останній став важливим потенційним шляхом передачі оральних, респіраторних і статевих патогенних мікроорганізмів. Національний центр медичної статистики Сполучених Штатів Америки (National Center for Health Statistics, USA) надав в 2002 р. детальну доповідь, яка ґрунтується на вивченні сексуальної поведінки 12 571 чоловіків і жінок віком від 15 до 44 років. В результаті цього дослідження було виявлено, що близько 12% хлопців і 10% дівчат у віці 15–19 років практикували гетеросексуальний оральний секс, не вступаючи в традиційні вагінальні зносини. Серед чоловіків віком 25–44 років 90% практикували оральний секс, а 40% – анальний секс з жінками. Серед жінок відсоток тих, що практикують анальний і оральний секс, був аналогічним. Згідно з результатами цього дослідження, 3% опитаних американських чоловіків в останні 12 міс свого життя мали анальний та/або оральний секс з іншими чоловіками, а 4% жінок вступали у сексуальні відносини з іншими жінками [41]. Природно, при такій високій частоті застосування орального і анального сексу виникає питання про можливість передачі ІПСШ [42].

Ще в 30-ті роки минулого століття кишкову й ротову трихомонади намагалися розглядати як патогени для сечостатевої системи на рівні з *T. vaginalis* [40]. У нашому столітті більшість дослідників виявляли *T. tenax* або *P. hominis* лише в поодиноких випадках,

причому переважно у жінок. Тому вони були схильними розцінювати свої результати або як контамінацію матеріалу, що досліджується, або як варіант транзитornoї мікрофлори після орального чи анального сексу, що мав місце незадовго до взяття біологічного матеріалу для проведення відповідного дослідження [43, 46]. Поборники можливості колонізації сечостатевої системи людини *T. tenax* і *P. hominis* перебувають поки в опозиції [7, 45].

Діагноз «трихомоноз» встановлюють на основі клінічних ознак захворювання і виявлення трихомонад у досліджуваному матеріалі. Для лабораторної діагностики застосовують мікроскопічні, серологічні, культуральні та молекулярно-біологічні методи дослідження, зокрема ПЛР [12]. Останні є на сучасному етапі найбільш інформативними і поширеними [45].

У проведених нами попередніх дослідженнях з використанням експериментальних оригінальних праймерів, які були розроблені спеціально для визначення *T. tenax* і *P. hominis* за допомогою методу ПЛР у реальному часі [31, 32], при обстеженні 198 пацієнтів, хворих на інфекції урогенітальної системи, було отримано наступні результати: у 41 (29,7%) було діагностовано *T. tenax*, а у 28 (14,1%) – *P. hominis* [27]. Достатньо високі показники виявлення обох мікроорганізмів, що досліджувались, а також чітке дотримання пацієнтами умов підготовки до обстеження практично унеможливають розгляд цих найпростіших як транзитornoї мікрофлори сечостатевої системи. Наявність же в кожного з пацієнтів дослідної групи саме хронічного запального процесу в сечостатевої системі надає нам можливість зробити припущення про перспективність розгляду цих мікроорганізмів як факторів виникнення та/або перебігу сечостатевих інфекцій на сучасному етапі. При цьому було встановлено, що рівень діагностування саме *T. vaginalis* у хворих на урогенітальні інфекції становив лише близько 4%. Крім того, було доведено, що при виявленні трихомонад за допомогою методу засівів на відповідне поживне середовище за *T. vaginalis* часто приймають *T. tenax* або *P. hominis* [27].

Висновки

Зважаючи на актуальність проблеми УТ та отримані результати «пілотних» досліджень, можна дійти висновку, що на сучасному етапі виникла необхідність у більш ретельному вивченні представників типу найпростіших з точки зору їх здатності колонізувати сечостатеву систему людини та набуття патогенності при цьому. Визначення виду трихомонад у сечостатевої системі, імовірно, має вирішальну роль у запобіганні рецидивам і реінфекції цього захворювання завдяки обґрунтуванню додаткових підстав для санації статевого партнера або самого хворого з урахуванням можливості поєднаної генітальної та екстрагенітальної інвазії.

Список літератури

1. Адаксевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем [Текст] / В.П. Адаксевич. – М.: Медицинская книга, 2006. – 425 с.
2. Акабашева К.С. Некоторые патогенетические аспекты урогенитального трихомониаза (литературный обзор). [Текст] / К.С. Акабашева, Б.А. Рамазанова, С.М. Джумабаева // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 1. – С. 372–376.
3. Андрейчев В.В. Дисбиотические нарушения микрофлоры в репродуктивном тракте у мужчин с хроническим трихомониазом [Текст]: дис. канд. мед. наук / В.В. Андрейчев. – Челябинск, 2011. – 156 с.
4. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. – 2-е изд. [Текст] / А.С. Быков, А.А. Воробьев, В.В. Зверев [и др.]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 340 с.
5. Бакшеев С.Н. Trichomonas urogenitalis. TANK – функция. Асимптомное носительство и проблемы терапии. [Текст] / С.Н. Бакшеев, С.Л. Неймарк // Вестник Российского государственного университета. – 2001. – № 2. – С. 17.
6. Бондаренко Г.М. Особенности лечения резистентного трихомониаза [Текст] / Г.М. Бондаренко, И.Н. Никитенко, Ю.В. Щербак // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2016. – № 2 (61). – С. 79–84.
7. Бочкарев Е.Г. Место ПЦР в диагностике инфекций, передающихся половым путем [Текст] / Е.Г. Бочкарев, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 112–116.
8. Венгеров Ю.А. Инфекционные и паразитарные болезни: справочник практического врача [Текст] / Ю.А. Венгеров, Т.Э. Мигманов, М.В. Нагбина. – М.: МЕДпрессинформ, 2010. – 448 с.
9. Визначення деяких найпростіших (Trichomonas tenax, Trichomonas hominis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Entamoeba gingivalis) у пацієнтів, хворих на урогенітальні інфекції методом ПЛР в реальному часі [Текст] / П.В. Федорич, С.Б. Зелений, Л.С. Зайцева, О.В. Мазій // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 4 (47). – С. 5–10.
10. Гончарова С.Ю. Исследование микрофлоры урогенитального тракта женщин днепропетровской области с помощью метода полимеразной цепной реакции [Текст] / С.Ю. Гончарова, Л.П. Голодок, О.В. Хлопова // Биологичний вісник Мелітопольського державного педагогічного університету ім. Богдана Хмельницького. – 2015. – Т. 5, № 2 (15). – С. 75–84.
11. Горчаков Д.А. Патогенетические особенности урогенитального трихомониаза в гендерном аспекте [Текст]: дис. канд. мед. наук: 14.03.03 / Д.А. Горчаков; Саратовский государственный медицинский университет. – Саратов, 2014. – 134 с.
12. Григорьев А.Н. Современное состояние проблемы лабораторной диагностики урогенитального трихомониаза. [Текст] / А.Н. Григорьев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, № 1. – С. 32–41.
13. Гриценко В.А. Урогенитальный трихомониаз у мужчин: клинко-микробиологические аспекты [Текст] / В.А. Гриценко, В.В. Андрейчев, Ю.Б. Иванов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2014. – № 1. – С. 1–13.
14. Дерматология, венерология. Підручник [Текст] / За ред. В.І. Степаненка. – К.: КІМ, 2012. – 848 с.
15. Кисина В. Урогенитальный трихомониаз: современный взгляд на проблему [Текст] / В. Кисина, В. Вавилов, А. Гущин // Врач. – 2010. – № 1. – С. 18–20.
16. Коблош Н.Д. Стан мікроекології статевих шляхів у жінок з патологією шийки матки [Текст] / Н.Д. Коблош // Здоров'я жінчини. – 2014. – № 3 (89). – С. 149–152.
17. Концепція загальнодержавної цільової програми розвитку системи спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із захворюваннями шкіри та інфекціями, що передаються статевим шляхом, на період до 2020 року [Текст] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2016. – № 1 (60). – С. 7–13.
18. Куцевляк В.Ф. Характеристика сопутствующей микрофлоры у больных пародонтозом с инвазией ротовых трихомонад [Текст] / В.Ф. Куцевляк, Ю.В. Лахтин // Вісник Сумського державного університету. – 2006. – № 2. – С. 105–108.
19. Лысак В.В. Систематика микроорганизмов: учеб. пособие [Текст] / В.В. Лысак, О.В. Фомина. – Минск: БГУ, 2014. – 304 с.
20. Мавров И.И. Половые болезни [Текст] / И.И. Мавров. – М.: АСТ-ПРЕСС КНИГА, 2002. – 752 с.
21. Молекулярно-генетическое исследование клинического материала с использованием праймеров с различными участками генома Trichomonas vaginalis и различных видах царства Protozoa [Текст] / А.Е. Гущин, П.Г. Рыжих, Л.А. Березина [и др.]. – М.: Молекулярная диагностика. Том III. Раздел 14. Инфекции органов репродукции, 2010. – С. 204–207.
22. Нагорный А.Е. Эпидемиология генитального герпеса, хламидиоза и трихомоноза в Украине и регионах в период 2005–2010 годы [Текст] / А.Е. Нагорный // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 3 (56). – С. 5–14.
23. Неймарк С.Л. Дискуссионные проблемы диагностики и лечения трихомонадной инфекции [Текст] / С.Л. Неймарк, О.С. Неймарк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – Вип. 1–2. – С. 236–238.
24. Опыт применения местных средств в лечении урогенитального трихомониаза [Текст] / Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербак, И.Н. Никитенко [и др.] // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 2 (16). – С. 49–55.
25. Переверзев А.С. Симптомные нижних мочевых путей [Текст] / А.С. Переверзев, В.А. Козлык. – Харьков: Факт, 2009. – 431 с.
26. Перинатальна інвазія Trichomonas vaginalis, як проблема репродуктивної медицини [Текст] / Г.М. Бондаренко, Г.І. Мавров, Т.В. Осінська, [та ін.] // Журнал Національної Академії медичних наук України. – 2016. – Т. 22, № 3–4. – С. 368–376.
27. Порівняння ефективності діагностики трихомоніаза за культуральним методом та методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням праймерів для виявлення Trichomonas vaginalis, Trichomonas tenax та Pentatrichomonas hominis [Текст] / П.В. Федорич, С.Б. Зелений, О.А. Садовська, К.В. Дудікова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2017. – № 1 (64). – С. 65–69.
28. Раздольская Н.В. Диагностическое значение цитоморфологических, культуральных и иммуногенных свойств Trichomonas vaginalis: автореф. дис. ... канд. биол. наук [Текст]: 14.00.46, 03.00.07 / Н.В. Раздольская; ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. СПб., 2009. – 177 с.
29. Ришук С.В. Оральный секс и половые инфекции [Текст] / С.В. Ришук // Информационно-просветительский журнал МЗ России «Туберкулез, ВИЧ/СПИД, алкоголизм, наркомания», раздел ЗППП. – 2006. – № 15.
30. Романкова О.І. Діагностика і лікування сексуального трихомоніаза у жінок з ураженням показників стану піхвового середовища та клінічного перебігу захворювання [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Романкова Ольга Ігорівна; Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 2004. – 135 с.
31. Спосіб визначення присутності Pentatrichomonas hominis у досліджуваному зразку та набір праймерів для його здійснення. Пат. 107910 Україна, МПК C12Q1/68 (2006.01), C12Q1/04 (2006.01), C12N15/11 (2006.01), C12R1/90 (2006.01) [Текст] / Федорич П.В., Зелений С.Б. – № a201501255; заявл. 16.02.2015; опубл. 10.02.16, Бюл. № 3.
32. Спосіб визначення присутності Trichomonas tenax у досліджуваному зразку та набір праймерів для його здійснення. Пат. 107910 Україна, МПК C12Q1/68 (2006.01), C12Q1/04 (2006.01), C12N15/11 (2006.01). [Текст] / Федорич П.В., Зелений С.Б. – № a201407161; заявл. 25.06.2014; опубл. 25.02.15, Бюл. № 4.
33. Степаненко В.І. Урогенітальні інфекції: трихомоніаз, кандидоз, генітальний герпес. [Текст] / В.І. Степаненко, Т.С. Конавалова. – К.: КІМ, 2008. – 288 с.
34. Трихомоніаз: медико-біологічні характеристики збудителя і значимість лабораторних методів для верифікації діагнозу (аналітичний обзор) [Текст] / С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, Е.В. Щеголева, А.Р. Бабута // Дерматологія та венерологія. – 2016. – № 3 (73). – С. 15–28.

References

1. Adakshevich VP. Infektsii, peredavaemye polovym putem (Sexually transmitted infections). Moscow: Meditsinskaya kniga, 2006. 425 p.
2. Akabysheva KS, Ramazanova BA, Dzhumabaeva SM. Nekotorye patogeneticheskie aspekty urogenitalnogo trichomoniasa (literaturnyy obzor) (Some pathogenetic aspects of urogenital trichomoniasis (literary review). Vestnik KazNMU. 2015;1:372–376.
3. Andreychev VV. Disbioticheskie narusheniya mikroflory v reproduktivnom trakte u muzhchin s hronicheskim trichomoniazom (Dysbiotic disorders of microflora in the reproductive tract in men with chronic trichomoniasis): dis. kand. med. nauk, Chelyabinsk, 2011. 156 p.
4. Byikov AS, Vorobev AA, Zverev VV, et al. Atlas po meditsinskoy mikrobiologii, virusologii i immunologii (Atlas on Medical Microbiology, Virology and Immunology). 2-e izd. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agnstvo, 2008. 340 p.
5. Baksheev SN, Neymark SL. Trichomonas urogenitalis. TANK – funktsiya. Asimptomnoe nositel'stvo i problemy terapii (Trichomonas urogenitalis. TANK-function. Asymptomatic carriage and therapy problems). Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo universiteta. 2001;2:17.
6. Bondarenko GM, Nikitenko IN, Scherbakova YuV. Osobennosti lecheniya rezistentnogo trichomoniasa (Features of treatment of resistant trichomoniasis). Ukr. zhurn. dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2016;2(61):79–84.
7. Bockharev EG, Sergeev YuV. Mesto Ptsr v diagnostike infektsiy, peredayushchysya polovym putem (Place PCR in the diagnosis of sexually transmitted infections). Immunopatologiya, allergologiya, infektsiologiya. 2003;3:112–116.
8. Vengerov YuYa, Migmanov TE, Nagibina MV. Infektsionnyye i parazitarnyye bolezni: spravochnik prakticheskogo vracha (Infectious and parasitic diseases: reference book of a practical physician). Moscow: MEDpressinform, 2010. 448 p.
9. Fedorych PV, Zeleniy SB, Zaitseva LS, Maziy OV. Vyznachennia deiakyykh naiprostishykh (Trichomonas tenax, Trichomonas hominis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Entamoeba gingivalis) u patsiyentiv, khvorykh na urogenitalni infektsii metodom PLR v realnomu chasi (Determination of some of the simplest (Trichomonas tenax, Trichomonas hominis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Entamoeba gingivalis) in patients with urogenital infection by real-time PCR method). Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2012;4(47):5–10.
10. Goncharova SYu, Golodok LP, Hlopova OV. Issledovanie mikroflory urogenitalnogo trakta zhen'shin Dnepropetrovskoy oblasti s pomoshchyu metoda polimeraznoy tseppnoy reaktsii (Investigation of the microflora of the urogenital tract of women in the Dnepropetrovsk region using the polymerase chain reaction method). Biologichnyi visnik Melitopolskogo derzhavnogo pedagogichnogo universitetu im. Bogdana Hmel'nitskogo. 2015;5(2(15)):75–84.
11. Gorchakov DA. Patogeneticheskie osobennosti urogenitalnogo trichomoniasa v gendernom aspekte (Pathogenetic features of urogenital trichomoniasis in gender aspect): dis. kand. med. nauk: 14.03.03. Saratov, 2014. 134 p.
12. Griгорьев AN. Sovremennoe sostoyaniye problemy laboratornoy diagnostiki urogenitalnogo trichomoniasa (The current state of the problem of laboratory diagnosis of urogenital trichomoniasis). Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2013;LXII, 1:32–41.
13. Gritsenko VA, Andreychev VV, Ivanov YuB. Urogenitalnyy trichomonias u muzhchin: kliniko-mikrobiologicheskie aspekty (Urogenital trichomoniasis in men: clinical and microbiological aspects). Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra URO RAN (elektronnyy zhurnal). 2014;1:1–13.
14. Dermatologiya, venerologiya (Dermatology, venerology). Pidruchnyk (2012) / Za redaktsiieyu V.I. Stepanenka. – Kyiv: KIM, 2012. 848 p.
15. Kisina V, Vavilov V, Guschin A. Urogenitalnyy trichomonias: sovremennyy vzglyad na problemu (Urogenital trichomoniasis: a modern view on the problem). Vrach. 2010;1:18–20.
16. Koblosh ND. Stan mikroekologii statyevykh shliakhiv u zhinok z patolohiieyu shiyky matky (The state of microecology of the genital tract in women with pathology of the cervix). Zdorov'ya zhenshchyny. 2014;3(89):149–152.
17. Kontseptsia zahalnodержavnogo tsilovogo prohramy rozvytku systemy spetsializovanoi medychnoi dopomohy patsiyentam iz zakhvoruvanniamy shkirny ta infektsiyami, shcho peredaiutsya statyevym shliakhom, na period do 2020 roku (Concept of the national target program for the development of the system of specialized medical care for patients with skin diseases and sexually transmitted infections until 2020). Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2016;1(60):7–13.
18. Kutsevyak VF, Lahtin YuV. Charakteristika soputstvuyushchey mikroflory u bol'nykh parodontitom s invaziei rotovykh trikhomonad (Characteristics of concomitant microflora in patients with periodontitis with invasion of oral trichomonads). Visnyk Sumskoho derzhavnogo universitetu. 2006;2:105–108.
19. Lysak VV, Fomina OV. Sistematika mikroorganizmov (Systematization of microorganisms): ucheb. posobie. Minsk: BGU, 2014. 304 p.
20. Mavrov II. Polovyye bolezni (Sexually transmitted diseases). Moscow: AST-PRESS KNIKA, 2002. 752 p.
21. Guschin AE, Ryzhikh PG, Berезina LA, et al. Molekulyarno-geneticheskoe issledovanie klinicheskogo materiala s ispol'zovaniem praimerov s razlichnyimi uchastkami genoma Trichomonas vaginalis i razlichnykh vidakh tsarstva Protozoa (Molecular genetic study of a clinical material using primers to different parts of the genome of Trichomonas vaginalis and various species of the Protozoa kingdom). Moscow: Molekulyarnaya diagnostika. Tom III. Razdel 14. Infektsii organov reprodukcii, 2010. P. 204–207.
22. Nagornyy AE. Epidemiologiya genitalnogo herpesa, hlamidioza i trichomonoz v Ukraine i regionah v period 2005–2010 godoy (Epidemiology of genital herpes, chlamydia and trichomoniasis in Ukraine and regions in the period 2005–2010). Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2011;3(56):5–14.
23. Neymark SL, Neymark OS. Diskussionnye problemy diagnostiki i lecheniya trichomonadnoy infektsii (Discussion problems of diagnosis and treatment of trichomonas infection). Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy. 2014;1:236–238.
24. Bondarenko GM, Scherbakova YuV, Nikitenko IN, et al. Opyit primeneniya mestnykh sredstv v lechenii urogenitalnogo trichomoniasa (Experience of using local remedies in the treatment of urogenital trichomoniasis). Reprodukivnaya endokrinologiya. 2014;2(16):49–55.
25. Pereverzev AS, Kozlyuk VA. Simptomny nizhnih mochevykh putey (Symptoms of the lower urinary tract). Har'kov: Fakt, 2009. 431 p.
26. Bondarenko HM, Mavrov HI, Osinska TV, et al. Perynatalna invaziya Trichomonas vaginalis, yak problema reproduktivnoy medytyny (Perinatal invasion of Trichomonas vaginalis as a problem of reproductive medicine). Zhurnal Natsionalnoi Akademii medychnykh nauk Ukrainy. 2016;22:3–4:368–376.
27. Fedorych PV, Zeleniy SB, Sadovska OA, Dudikova KV. Porivnianni efektyvnosti diahnostyky trykhomoniasu za kul'turalnym metodom ta metodom polimeraznoy lantsiuhovoy reaktsii z vykorystanniam praimeriv dlia vyavleniya Trichomonas vaginalis, Trichomonas tenax ta Pentatrichomonas hominis (Comparison of Trichomoniasis diagnostic effectiveness by culture method and polymer chain reaction method using primers to detect Trichomonas vaginalis, Trichomonas tenax and Pentatrichomonas hominis). Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2017;1(64):65–69.
28. Razdolskaya NV. Diagnosticheskoe znachenie tsitomorfolohicheskikh, kul'turalnykh i immuno-gennykh svoystv Trichomonas vaginalis (Diagnostic value of cytomorphological, cultural and immunogenic properties of Trichomonas vaginalis): avtoref. dis. ... kand. biol. nauk: 14.00.46, 03.00.07. SPb., 2009. 177 p.
29. Rishuk SV. Oralnyy seks i polovyye infektsii (Oral sex and sexual infections). Informatsionno-prosvetitselskiy zhurnal MZ Rossii «Tuberkul'oz, VICH/SPID, alkogolizm, narkomaniya», razdel ZPPP, 2006. 15 p.
30. Romankova OI. Diahnostyka i likuvannya sekhostatevoho trykhomoniasu u zhinok z urakhuvanniam pokaznykiv stanu pikhovoho seredovishcha ta klinichnogo perebihu zakhvoruvannya (Diagnosis and treatment of genitourinary trichomoniasis in women, taking into account the indicators of the state of the vaginal environment and the clinical course of the disease): dys. ... kand. med. nauk: 14.01.20. Kyiv, 2004. 135 p.
31. Fedorych PV, Zeleniy SB. Sposib vyznachennia prysutnosti Pentatrichomonas hominis u doslidzhuvanom zrazku ta nabir praimeriv dlia yoho zdinsnennia (Method for determining the presence of Pentatrichomonas hominis in the test sample and the set of primers for its implementation). Pat. 107910 Ukrainy, MPK S12Q1/68 (2006.01), S12Q1/04 (2006.01), S12N15/11 (2006.01), S12R1/90 (2006.01), S12R1/90 (2006.01). # a201501255; zaiavl. 16.02.2015; opubl. 10.02.16, Biul. # 3.
32. Fedorych PV, Zeleniy SB. Sposib vyznachennia prysutnosti Trichomonas tenax u doslidzhuvanom zrazku ta nabir praimeriv dlia yoho zdinsnennia (Method for determining the presence of Trichomonas tenax in the test sample and the set of primers for its implementation). Pat.

35. Туркевич О.Ю. Комплексно-диференційний підхід до діагностики ЗПСШ у хворих з деякими рецидивуючими уrogenітальними інфекціями (трихомоніаз, хламідіоз, бактеріальний вагіноз) [Текст] / О.Ю. Туркевич, О.О. Сизон // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 1. – С. 90–93.
36. Уrogenітальний трихомоніаз: нові можливості топическої імунно-модулюючої терапії [Текст] / Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Л.В. Иващенко [и др.] // Дерматологія та венерологія. – 2011. – № 3 (53). – С. 69–77.
37. Чинов Г.П. Хламідіа, трихомонадна інфекція в сполученні з умовно-патогенними бактеріями (клінічні прояви, особливості патогенезу, лікування і профілактика) [Текст]: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Г.П. Чинов; ДУ «Ін-т дерматології та венерології АМН України». – Х., 2007. – 35 с.
38. Эффективность, переносимость и комплаентность секнидазола в комплексном лечении больных уrogenітальным трихомониазом [Текст] / А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, И.А. Бабюк [и др.] // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2013. – № 3 (50). – С. 144–149.
39. Afzan M.Y. Modified Field stain – rapid viability test for *Trichomonas vaginalis* / M.Y. Afzan, S. Sivanandam, K. Suresh // J. Appl. Microbiol. – 2012. – Vol. 112, No. 1. – P. 132–137.
40. Brooke Bland P. The incidence of trichomonads in the vagina, mouth and rectum: evidence that vaginal trichomonads do not originate in the mouth or intestine / P. Brooke Bland, A.E. Rakoff // JAMA. – 1937. – Vol. 108, No. 24. – P. 2011–2013.
41. Centers of Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / Centers of Disease Control and Prevention // MMWR. – 2002. – Vol. 51. – P. 32–36.
42. Chambers W.C. Oral sex: varied behaviors and perceptions in a college population / W.C. Chambers // Sex Res. – 2007. – Vol. 44, No. 1. – P. 28–42.
43. Detection of *Pentatrichomonas hominis* DNA in biological specimens by PCR / T. Crucitti, S. Abdellati, D.A. Ross [et al.] // Lett. Appl. Microbiol. – 2004. – Vol. 38. – P. 510–516.
44. Human pulmonary trichomonoses / C. Duboucher, S. Caby, M. Chabe [et al.] // Presse Med. – 2007. – Vol. 36. – P. 835–839.
45. Lack of evidence for the involvement of rectal and oral trichomonads in the aetiology of vaginal trichomoniasis in Ghana / Y. Adu-Sarkodie, B.K. Opoku, T. Crucitti [et al.] // Sex Transm Infect. – 2007. – Vol. 83. – P. 130–132.
46. Mehr A.K. Prevalence of Oral *Trichomonas tenax* in Periodontal Lesions of Down Syndrome in Tabriz, Iran / A.K. Mehr, A. Zarandi, K. Anush // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2015. – Vol. 9, No. 7. – P. ZC88–ZC90.
47. Molecular Characterization of *Trichomonas tenax* Causing Pulmonary Infection / H. Mallat, I. Podglajen, V. Lavarde [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, No. 8. – P. 3886–3887.
48. Molecular identification of *Pentatrichomonas hominis* in two patients with gastrointestinal symptoms / D. Meloni, C. Mantini, J. Goustille [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 64. – P. 933–935.
49. Prevalence and correlates of heterosexual anal and oral sex in adolescents and adults in the United States / J.S. Leichter, A. Chandra, N. Liddon [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196 (12). – P. 1852–1859.
50. Szreter H. Phagocytosis of *Streptococcus faecalis* by *Trichomonas vaginalis*. Electron microscopy studies / H. Szreter, J. Kassner, J. Michalczak // Wiad. Parazytol. – 1987. – Vol. 33. – P. 643–647.

- 107910 Ukraina, MPK S12Q1/68 (2006.01), S12Q1/04 (2006.01), S12N15/11 (2006.01). # a201407161; zaivl. 25.06.2014; opubl. 25.02.15, Biul. # 4.
33. Stepanenko VI, Konovalova TS. Urogenitalni infektsii: trykhomoniaz, kandydoz, henitalni herpes (Urogenital infections: trichomoniasis, candidiasis, genital herpes). Kyiv: KIM, 2008. 288 p.
34. Dzhoraveva SK, Goncharenko VV, Schegoleva EV, Babuta AR. Trihomoniiaz: mediko-biologicheskie karakteristiki vuzbuditelya i znachimost laboratornykh metodov dlya verifikatsii diagnoza (analiticheskyi obzor) (Trichomoniasis: medical and biological characteristics of the pathogen and the importance of laboratory methods for verifying the diagnosis (analytical review). Dermatolohiia ta venerolohiia. 2016;3(73):15–28.
35. Turkevych OYu, Syzon OO. Kompleksno-dyferentsiyni pidkhd do diahnostyky ZPSSH u khvorykh z deakymy retsydyvuyuchymy urohenitalnymy infektsiyamy (trykhomoniaz, khlamidioz, bakteriialnyi vahinoz) (Complex-differential approach to the diagnosis of STDs in patients with some recurrent urogenital infections (trichomoniasis, chlamydia, bacterial vaginosis). Ukr. zhurn. dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. 2009;1:90–93.
36. Mavrov GI, Bondarenko GM, Ivaschenko LV, et al. Urogenitalnyi trihomonoz: novyye vozmozhnosti topicheskoy immunomoduliruyushey terapii (Urogenital trichomoniasis: new possibilities of topical immunomodulatory therapy). Dermatolohiia ta venerolohiia. 2011;3(53):69–77.
37. Chynov HP. Khlamidina, trykhomonadna infektsii v spoluchenni z umovno-patohennymy bakteriialny klinichni protyvi, osoblyvosti patohenezu, likuvannia i profilyaktyka) (Chlamydia, trichomonadal infection in combination with conditionally pathogenic bacteria (clinical manifestations, peculiarities of pathogenesis, treatment and prophylaxis): Avtoref. dys... d-ra med. nauk: 14.01.20. Kharkiv, 2007. 35 p.
38. Dyudyn AD, Polion NN, Babyuk IA, et al. Effektivnost, perenosimost i komplaentnost sekni-dazola v kompleksnom lechenii bolnykh urogenitalnyim trihomoniiazom (Effectiveness, tolerability and complicity of secnidazole in the complex treatment of patients with urogenital trichomoniasis). Ukr. zhurn. dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. 2013;3(50):144–149.
39. Afzan MY, Sivanandam S, Suresh K. Modified Field stain – rapid viability test for *Trichomonas vaginalis*. J. Appl. Microbiol. 2012;112(1):132–137.
40. Brooke Bland P, Rakoff AE. The incidence of trichomonads in the vagina, mouth and rectum: evidence that vaginal trichomonads do not originate in the mouth or intestine. JAMA. 1937;108(24):2011–2013.
41. Centers of Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR. 2002;51:32–36.
42. Chambers WC. Oral sex: varied behaviors and perceptions in a college population. Sex Res. 2007;44(1):28–42.
43. Crucitti T, Abdellati S, Ross DA, et al. Detection of *Pentatrichomonas hominis* DNA in biological specimens by PCR. Lett. Appl. Microbiol. 2004;38(5):510–516.
44. Duboucher C, Caby S, Chabe M, et al. Human pulmonary trichomonoses. Presse Med. 2007;36:835–839.
45. Adu-Sarkodie Y, Opoku BK, Crucitti T, et al. Lack of evidence for the involvement of rectal and oral trichomonads in the aetiology of vaginal trichomoniasis in Ghana. Sex Transm Infect. 2007;83:130–132.
46. Mehr AK, Zarandi A, Anush K. Prevalence of Oral *Trichomonas tenax* in Periodontal Lesions of Down Syndrome in Tabriz, Iran. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015;9(7):ZC88–ZC90.
47. Mallat H, Podglajen I, Lavarde V, et al. Molecular Characterization of *Trichomonas tenax* Causing Pulmonary Infection. J. Clin. Microbiol. 2004;42(8):3886–3887.
48. Meloni D, Mantini C, Goustille J, et al. Molecular identification of *Pentatrichomonas hominis* in two patients with gastrointestinal symptoms. J. Clin. Pathol. 2011;64:933–935.
49. Leichter JS, Chandra A, Liddon N, et al. Prevalence and correlates of heterosexual anal and oral sex in adolescents and adults in the United States. J. Infect. Dis. 2007;196(12):1852–1859.
50. Szreter H, Kassner J, Michalczak J. Phagocytosis of *Streptococcus faecalis* by *Trichomonas vaginalis*. Electron microscopy studies. Wiad. Parazytol. 1987;33:643–647.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

П.В. Федорич

Украинская военно-медицинская академия

Резюме

Представлен обзор литературных данных касательно уrogenітального трихомоноза. Приведены данные собственных исследований относительно колонизации мочеполовой системы человека *Trichomonas tenax* и *Pentatrichomonas hominis*.

Ключевые слова: уrogenітальный трихомоноз, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*.

UROGENITAL TRICHOMONOSIS: A NEW SUMMARY TO THE PROBLEM

P.V. Fedorych

Ukrainian Military Medical Academy

Abstract

The review of literary sources concerning urogenital *Trichomonas* spp. is presented. The data of own researches concerning colonization of the genitourinary system of human *Trichomonas tenax* and *Pentatrichomonas hominis*.

Key words: urogenital trichomonosis, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*.

Відомості про автора:

Федорич Павло Володимирович – канд. мед. наук, доцент, начальник курсу дерматології та венерології; професор кафедри військової загальної практики-сімейної медицини Української військово-медичної академії, м. Київ; e-mail: PVF9@meta.ua

Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодуючої терапії вугрової хвороби

В.В. Бочарова

Одеський національний медичний університет

Резюме

Метою дослідження стало з'ясування ролі нейропептидів у механізмах розвитку клінічних проявів вугрової хвороби та розробка методу корекції встановлених порушень. Методи дослідження – загальноклінічні, імуноферментні, психологічні, статистичні. Виявлено підвищення рівня субстанції Р та зниження – лей-енкефаліну у крові хворих на вугрову хворобу. Призначення даларгіну достовірно більшою мірою відновлює зміни показників цих нейропептидів і забезпечує хороші клінічні результати лікування. Включення цього аналога лей-енкефаліну в систему комплексної терапії здійснює нейропептидомодуючий вплив на функціональний стан нейропептидів протилежного спрямування, які слугують маркерами ноцицепції та антиноцицепції, агоністами запалення (субстанція Р) та антистресорними компенсаторними факторами (лей-енкефалін).

Ключові слова: вугрова хвороба, нейропептиди, даларгін.

Вступ

Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу вугрової хвороби (ВХ), багато аспектів цієї проблеми залишаються недостатньо з'ясованими, що впливає на ефективність лікування хворих і сприяє зростанню захворюваності на цей дерматоз в усьому світі [2, 4–6]. В літературі недостатньо робіт стосовно значення нейропептидів у механізмах розвитку ВХ. Щодо можливостей використання аналогів нейропептидів для корекції виявлених змін цих сигнальних молекул при окремих хронічних дерматозах також є лише поодинокі публікації [1, 8, 10]. У цьому зв'язку, з урахуванням клінічних особливостей перебігу ВХ, актуальним завданням є з'ясування значення пептидних сигнальних молекул у патогенезі цього дерматозу та визначення місця нейропептидомодуючої терапії в системі комплексного лікування хворих [7, 11, 12].

Робота виконана в межах комплексної НДР Одеського національного медичного університету «Обґрунтування сучасних підходів до діагностики, лікування і профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом».

Мета дослідження – з'ясувати роль нейропептидів у механізмах розвитку дерматологічних проявів і психосоматичних розладів при ВХ і розробити метод корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 71 хворого на ВХ віком від 18 до 25 років, осіб чоловічої статі – 21 (29,6%), жіночої – 50 (70,4%). Оцінку тяжкості перебігу ВХ проводили згідно

з Наказом МОЗ України (№ 312 від 08.05.2009 р.) з наступною конвертацією в умовних балах (у.б.). Так, згідно з цим наказом, наявність легкої форми ВХ встановлювали, якщо в пацієнтів виявляли незапальні акне-елементи, поодинокі (до 5) папуло-пустули (1 у.б.); середній ступінь тяжкості – за наявності комедонів, численних папуло-пустульозних елементів, поодиноких (до 5) інфільтративних акне-елементів (2 у.б.); тяжкий ступінь – за наявності інфільтративних і кістозних акне-елементів, папуло-пустульозної форми акне зі схильністю до рубцювання (3 у.б.). Враховували також рекомендації інших авторів щодо значення для оцінки ступеня тяжкості ВХ анамнестичних даних, функціональних порушень з боку центральної нервової системи та ін. [6].

Ступінь проявів психосоматичних порушень визначали за допомогою адаптованого для дерматологічної практики анкетування для виявлення депресій [3]. Для коректного статистично достовірного порівняння клінічних даних щодо ступенів проявів ВХ на шкірі і виявлених функціональних змін з боку центральної нервової системи (депресії) їх після конвертації бальної системи оцінки згідно з даними опитувальника також оцінювали за 3-бальною системою: легкий ступінь змін – 1 у.б.; середній – 2 у.б.; тяжкий – 3 у.б.

У сироватці крові неопіодний нейропептид – субстанцію Р та опіодний – лей-енкефалін досліджували за допомогою імуноферментного методу з використанням відповідних наборів реактивів: Substance P та Leu-Enkephalin (LifeSpan BioSciences). До контрольної групи ввійшли 35 практично здорових

осіб, репрезентативних за віком і статтю. Результати дослідження опрацьовували за допомогою ліцензованої комп'ютерної програми STATISTICA® версія 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) із застосуванням параметричного та непараметричного методів (U-критерій Манна – Уїтні, критерій Вілкоксона).

Результати та їх обговорення

Тривалість захворювання у 48 із 71 (67,6%) обстеженого хворого на ВХ становила більше 3 років; у 36 (50,7%) – відмічалися часті рецидиви (3–4 упродовж року); у 60 (84,5%) – загострення виникало в холодні пори року, у 11 (15,5%) – спостерігався позасезонний характер загострень. У 25 (35,2%) встановлена спадкова залежність захворювання, з них у 17 (23,9%) – на ВХ страждали в минулому одночасно мати й батько.

У 19 (26,8%) пацієнтів відмічався легкий ступінь клінічних проявів ВХ, при цьому в даній категорії хворих не було виявлено супутньої патології з боку органів шлунково-кишкового тракту; у 9 з них був легкий ступінь депресивних змін. У більшості пацієнтів (47–66,2%) відмічався середній ступінь проявів захворювання, у 5 (7,0%) – тяжкий ступінь з поширеним характером ураження і з локалізацією висипки на шкірі обличчя, тулуба, верхніх кінцівок; у цих пацієнтів діагностували також прояви синдрому подразненого кишечника. Цей діагноз встановлювався за консультацією гастроентеролога при виявленні у хворих симптомів, відомих як «римські критерії» (метеоризм, імперативні позиви на дефекацію або закрепи, ознаки функціональної диспепсії, помірні абдомінальні болі, частіше – вночі).

З урахуванням мети й завдання дослідження оцінювали і так звані негастроентерологічні симптоми синдрому подразненого кишечника, які переважно мали невротичний характер (мерзлякуватість рук, відчуття «комка» в горлі під час ковтання та ін.). За наявності одночасно висипки на шкірі, характерної для ВХ, і проявів синдрому подразненого кишечника відмічалась пряма кореляційна залежність між ступенем їх вираженості та ступенем проявів депресивних станів (які виявлялися у всіх цих пацієнтів) – тобто у більшості (47–66,2%) вони були середньотяжкого ступеня, у 5 (7,0%) – тяжкого (особи жіночої статі, в яких окрім вищезазначених змін відмічали одночасно й порушення менструального циклу). Тобто за наявності комплексу клінічних змін ступінь тяжкості проявів депресії є більш вираженим.

З урахуванням сучасних даних щодо значення нейропептидів у формуванні депресії та розвитку запалення в шкірі у хворих визначали рівні у сироватці крові субстанції Р та лей-енкефаліну: у середньому достовірно ($p < 0,05$) збільшувалися показники вмісту субстанції Р, а лей-енкефаліну – зменшувалися (у порівнянні з результатами обстеження контрольної групи; рис. 1).

Дані, наведені на рисунку 1, патогенетично обґрунтовують призначення лікування, яке б відновлювало знижені показники вмісту лей-енкефаліну у крові, що може дозволити компенсувати зміни, які відбуваються

в організмі за умови одночасного підвищення рівня субстанції Р. Важливим у цьому відношенні стосовно отриманих нами клінічних даних є також те, що лей-енкефалін виявлено не лише у важливих структурах центральної нервової системи, перш за все в тих, які відповідають за регуляцію емоцій – лімбічні утворення (у більшості хворих були прояви депресії), але й в кишечнику (у більшості обстежених діагностовано синдром подразненого кишечника).

З урахуванням механізмів дії досліджених пептидних сигнальних молекул слід звернути увагу на їх значення для патогенезу ВХ.

Субстанція Р (як і всі пептиди, що належать до групи тахікінінів) взаємодіє з рецепторами, які впливають через G-білки плазматичної мембрани клітини і активують фосфатидил-інозитальний цикл. Важливим є те, що вона виявлена в шкірі, а також зумовлює такі зміни в ендотелії кровоносних судин, які забезпечують вихід клітин імунної системи в тканини, і, таким чином, бере участь як у нейрогенному механізмі запалення, так і в ліквідації наслідків пошкодження тканин. Цю субстанцію розглядають і як «фізіологічний» транквілізатор (з урахуванням її седативної дії).

Може мати патогенетичне значення також те, що в більшості пацієнтів з ВХ виявляють різноманітні функціональні розлади з боку органів шлунково-кишкового тракту, а найбільший вміст субстанції Р виявлено в товстому кишечнику, в тілах і дендритах Ауербахівського та Мейснерівського сплетень, у цитоплазмі ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, тобто цей нейропептид окрім ролі агоніста запалення може виконувати і трофогенну функцію.

Важливо відмітити, що в нормальній шкірі джерелами надходження субстанції Р є не лише привідні, а й відвідні нерви. Серед численних механізмів регуляції рівня цього нейропептиду в шкірі важливим є і часткове захоплення нервами шкіри субстанції Р після її інтерналізації рецепторами клітин-мішеней. Наявність у шкірі доволі великої концентрації субстанції Р може бути обумовлена тим, що шкіра серед численних її функцій



Рис. 1. Вміст у крові хворих на ВХ нейропептидів (у %) у порівнянні з даними групи контролю (100 %); * $p < 0,05$ – різниця показників у порівнянні з контрольною групою достовірна

виконує і функцію компонента загальної системи виділення організму (і в інших органах цієї загальної системи міститься доволі велика кількість як субстанції Р, так і ендорфінів та енкефалінів, зокрема і в кишечнику).

Нейропептиди секретуються в шкірі кератиноцитами, клітинами Лангерганса та Меркеля. Тобто для дегрануляції мастоцитів не існує потреби у впливі на них антигенів, оскільки субстанція Р значно раніше виконає цю функцію. Субстанція Р, звільняючись із нервових волокон, гальмує функцію антигенпрезентації клітинами Лангерганса/макрофагами, чим можна пояснити клінічні прояви імуносупресії – у більшості випадків не розвивається надмірно виражена запальна реакція шкіри. В нейроендокринній регуляції шкіри беруть участь і її фібробласти, які також спроможні синтезувати нейропептиди, ідентичні до таких, які є в центральній нервовій системі.

Але в клітинних структурах органів шлунково-кишкового тракту (як і в клітинах шкіри та окремих імункомпетентних клітинах) виявляють і антагоністи неопіїдних нейропептидів – ендогенні опіїди (перш за все лей-енкефалін). Ці дані свідчать про те, що різновиди лімфоїдної тканини, які асоційовані зі шкірою та слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту, тісно взаємодіють з нервовою системою, що зазвичай реалізується на вказаних клітинах через взаємодії типу «ліганд–рецептор», а інтенсивність цих процесів регулюється через нейромедіаторний і нейромодуляторний контроль [7].

Дані клінічного та лабораторного дослідження стали підґрунтям для вибору тактики лікування хворих з дотриманням принципів індивідуальної та диференційованої терапії, і за наявності комплексу чинників, які можуть впливати на формування депресій (косметичний дефект шкіри, виявлення синдрому подразненого кишечника та/або достовірних змін вмісту нейропептидів у крові), пацієнтам додатково до традиційної терапії призначався даларгін (синтетичний аналог ендогенного лей-енкефаліну: тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат), який, згідно з інструкцією фірми-виробника (АТ «ЛЕКХІМ–ХАРКІВ», Україна), вводили внутрішньом'язово по 1 мл 1 раз на добу.

У цьому зв'язку всі хворі розподілялися у дві групи в залежності від методу їх лікування (І група отримувала стандартну терапію, II – на тлі стандартного традиційного лікування отримувала даларгін); розподіл хворих за статтю, віком, тривалістю та ступенем тяжкості захворювання був приблизно однаковим (репрезентативним) в обох групах. Вміст нейропептидів у сироватці крові хворих на ВХ після лікування різними методами наведено на рисунку 2.

Динаміка вмісту у крові субстанції Р та лей-енкефаліну у хворих на ВХ після лікування (див. рис. 2) свідчить про достовірно більшу ефективність комплексної терапії з використанням даларгіну: в цій групі відновлювалися практично до фізіологічних значень рівні субстанції Р та лей-енкефаліну ($p < 0,05$); такої достовірної різниці не спостерігалось у групі хворих, що отримували лише традиційну терапію ($p > 0,05$).

Співставлення динаміки вмісту у крові (до/після лікування) нейропептидів з результатами клінічних досліджень також свідчить про більшу ефективність запропонованого методу: середній ступінь клінічних проявів ВХ в групі хворих, що отримували традиційну терапію, до лікування становив $(1,70 \pm 0,47)$ у.б., після – $(1,64 \pm 0,60)$ у.б.; відповідно, тяжкість депресій у них – $(1,39 \pm 0,93)$ та $(1,21 \pm 0,89)$ у.б., тобто різниця була недостовірною ($p > 0,05$); у групі хворих, що отримували комплексне лікування з призначенням даларгіну, кількісні значення цих показників відрізнялися достовірно ($p < 0,01$) і були, відповідно, $(1,84 \pm 0,55)$ та $(0,89 \pm 0,61)$ у.б. і $(1,92 \pm 0,63)$ та $(0,84 \pm 0,55)$ у.б.

Таким чином, використання аналога лей-енкефаліну (даларгіну) дає змогу відновлювати до фізіологічних значень не лише власне рівень цього нейропептиду, але й субстанції Р, тобто такий ефект можна розглядати як нейропептидомодулюючий, оскільки субстанція Р є як маркером порушень процесів ноцицепції (у тому числі з проявами емоційних розладів), так і агоністом запалення (у тому числі в шкірі), а лей-енкефалін – протилежно спрямованих процесів.

Висновки

Нейропептиди неопіїдної та опіїдної природи мають патогенетичне значення в розвитку клінічних проявів ВХ: підвищення вмісту у крові субстанції Р сприяє розвитку запалення в шкірі (роль

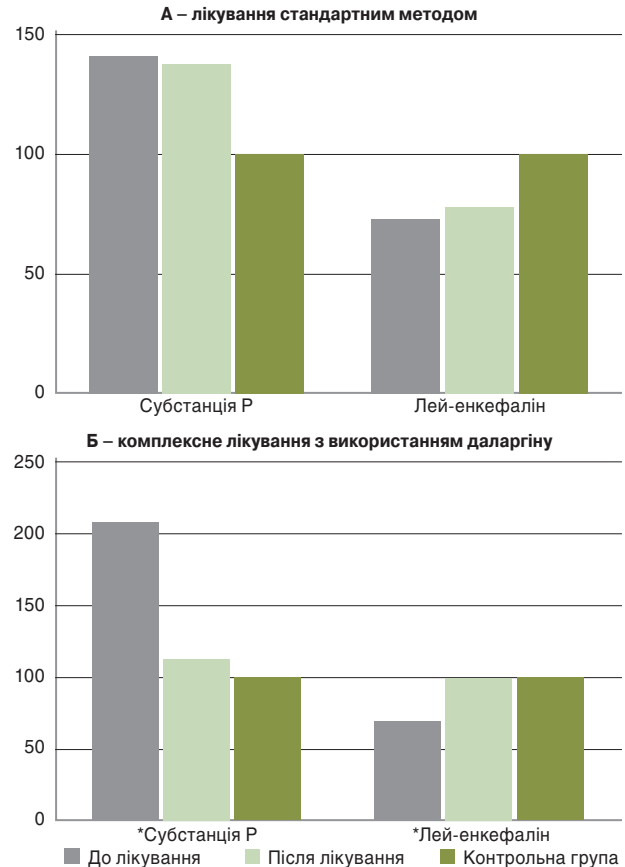


Рис. 2. Динаміка вмісту (в %) у крові хворих на ВХ нейропептидів після проведеного лікування різними методами у порівнянні з контрольною групою (100 %); * $p < 0,05$ – достовірність різниці показників до та після лікування

агоніста) та функціональних змін з боку нервової системи (роль маркера ноцицепції); зниження вмісту у крові лей-енкефаліну свідчить про неповноцінність компенсаторних механізмів за умов стресової напруги (розвиток депресій), що спричиняється не лише наявністю висипки на шкірі (косметологічний дефект), а й розвитком змін з боку шлунково-кишкового тракту (синдром подразненого кишечника).

Призначення аналога лей-енкефаліну (даларгін) здійснює нейропептидомодулюючий вплив (відновлює до фізіологічних значень показники

нейропептидів різного функціонального призначення). Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу нейропептидомодулюючої терапії на функціональний стан інших регуляторних молекулярних сполук доїмунного і власне імунного захисту організму (дефензини, цитокіни та ін.), а також на показники неїмунних механізмів реактивності (толерантності) з метою диференційованого підходу до призначення комплексної терапії ВХ з урахуванням індивідуальних особливостей порушень функціональних молекулярних систем організму.

Список літератури

1. Глазунова И.Б. Влияние даларгина на эффективность терапии atopического дерматита [Текст] / И.Б. Глазунова, Л.В. Силина, И.И. Бобынцев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 3. – С. 22–26.
2. Калужна Л.Д. Тяжкие формы акне: возможности лечения [Текст] / Л.Д. Калужна, А.В. Петренко // Украинский медицинский часопис. – 2014. – № 6. – С. 67–69.
3. Коваленко И.В. Психосоматические расстройства: диагностика и лечения [Текст] / И.В. Коваленко. – Вінниця: Консол, 2005. – 32 с.
4. Кутасевич Я.Ф. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне [Текст] / Я.Ф. Кутасевич, И.М. Бронова // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2015. – № 2 (57). – С. 74–79.
5. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: руководство для врачей, интернов, студентов [Текст] / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
6. Огурцова Г.М. Комплексное лечение больных на вулгарную хворобу с урахуванням гормонального фону та мікробіоценозу шкіри: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 [Текст] / Огурцова Ганна Миколаївна; Інститут дерматології та венерології АМН України. – Харків, 2005. – 22 с.
7. Основы клинической иммунологии [Текст] / Э.Чепель, М.Хейни, С.Мисбах, Н.Сновден; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
8. Сариян Е. Хронотермодетерминированные подходы к терапии больных хроническими дерматозами [Текст] / Е.И. Сариян // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: Четвертая Российская научно-практическая конференция с международным участием, 21–22 октября, 2010 г., Санкт-Петербург. – С-Пб., 2010. – С. 95–107.
9. Удосконалення сучасних методів лікування вулгарної хвороби [Текст] / В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Л.О. Наумова [та ін.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2015. – № 1 (56). – С. 40–49.
10. Чердаков В.Ю. Фармакологічні ефекти регуляторних пептидів при травмах шкіри та кісток: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 [Текст] / Чердаков В.Ю.; ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет». – Курск, 2014. – 147 с.
11. Georgia F., Ernest T. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach // Dermatologic Therapy. – 2016. – Vol. 29, N. 5. – P. 377–384.
12. Zeichner J.A. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options / J.A. Zeichner // J. Drugs Dermatology. – 2016. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. s11–s16.

References

1. Glazunova IB, Silina LV, Bobynceva II. Vliyaniye dalargin na effektivnost' terapii atopicheskogo dermatita (Effect of dalargin on the efficacy of therapy of atopie dermatitis). Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2008;3:22–26.
2. Kaluzhna LD, Petrenko AV. Tjazhkie formy akne: mozhlyvosti likuvannya (Heavy acne forms: treatment options). Ukraïns'kyj medychnyj chasopys. 2014;6:67–69.
3. Kovalenko IV. Psyhosomatichni rozlady: diagnostyka ta likuvannya (Psychosomatic disorders: diagnosis and treatment). Vinnitsa: Konsol', 2005. 32 p.
4. Kutasevich YaF, Bronova IM. Bazovaya i ad-yuvantnaya terapiya pri tyazhelykh formakh akne (Basic and adjuvant therapy in severe forms of acne). Ukraïns'kyj zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii'. 2015;2(57):74–79.
5. Mavrov II, Bolotnaya LA, Sербina IM. Osnovy diagnostiki i lecheniya v dermatologii i venerologii: rukovodstvo dlya vrachej, internov, studentov (Basics of diagnosis and treatment in dermatology and venerology: a guide for doctors, interns, students). Kharkiv: Fakt, 2007. 792 p.
6. Ogurcova GM. Kompleksne likuvannya khvorih na vulgurnu hvorobu z urahuvannjam hormonal'nogo fonu ta mikrobiocenozu shkiry (Complex treatment of acne patients with hormonal background and microbiocenosis of the skin). PhD dissertation author's abstract (Medical Sciences). Institute of Dermatology and Venereology of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2005.
7. Chepel' Eh, Hejni M, Misbah S, Snovden N. Osnovy klinicheskoy immunologii (Fundamentals of Clinical Immunology). Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 416 p.
8. Sarian EI. Hronodeterminirovannye podhody k terapii bol'nykh hronicheskimi dermatozami (Chrono-deterministic approaches to therapy of patients with chronic dermatoses). Sankt-Peterburgskie dermatologicheskie chteniya: Chetvertaya Rossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym. St. Petersburg, 2010. P. 95–107.
9. Stepanenko VI, Ivanov SV, Naumova LO. Udokonalennja suchasnykh metodiv likuvannya vulgurovoj' hvoroby (Improvement of modern methods of acne treatment). Ukraïns'kyj zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii'. 2015;1(56):40–49.
10. Cherdakov VYu. Farmakologicheskie ehffekty regulatorynykh peptidov pri travmah kozhi i kostej (Pharmacological effects of regulatory peptides in skin and bone injuries). PhD dissertation (Medical Sciences). Kursk State Medical University, Kursk, 2014.
11. Georgia F, Ernest T. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. Dermatologic Therapy. 2016;29(5):377–384.
12. Zeichner JA. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options. J. Drugs Dermatology. 2016;15(1):11–16.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

В.В. Бочарова

Одесский национальный медицинский университет

Резюме

Целью исследования стало выяснение роли нейропептидов в механизмах развития клинических проявлений угревой болезни и разработка метода коррекции выявленных нарушений. Методы исследования – общеклинические, иммуноферментные, психологические, статистические. Выявлено повышение уровня субстанции Р и снижение – лей-энкефалина в крови больных угревой болезнью. Назначение даларгина достоверно в большей мере восстанавливает изменения показателей этих нейропептидов и обеспечивает хорошие клинические результаты лечения. Включение данного аналога лей-энкефалина в систему комплексной терапии обеспечивает нейропептидомодулирующее влияние на функциональное состояние нейропептидов противоположной направленности, которые служат маркерами ноцицепции и антиноцицепции, агонистами воспаления (субстанция Р) и антистрессорными компенсаторными факторами (лей-энкефалин).

Ключевые слова: угревая болезнь, нейропептиды, даларгин.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF NEUROPEPTIDOMODELLING THERAPY OF ACNE

V.V. Bocharova

Odessa National Medical University

Abstract

The objective of the study was to elucidate the role of neuropeptides in the mechanisms of development of clinical manifestations of acne and the development of a method for correcting established disorders. The methods of investigation are general clinical, immuno-enzymatic, psychological, and statistical. An increase in the level of substance P and a decrease in leu-enkephalin in the blood of patients with acne have been revealed. The purpose of Dalargin significantly restores the changes in the indices of these neuropeptides and provides good clinical results of treatment. The inclusion of this analogue of leu-enkephalin produces in the system complex treatment a neuropeptidomodelling effect on the functional state of neuropeptides of the opposite orientation, which serve as markers of nociception and antinociception, inflammatory agonists (substance P), and anti-stressor compensatory factors (leu-enkephalin).

Key words: acne, neuropeptides, Dalargin.

Відомості про автора:

Бочарова Вероніка Володимирівна — канд. мед. наук, асистент кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету; e-mail: veronika.bocharova.80@gmail.com

Аналіз показників ступеня тяжкості дисгідротичної екземи долонь і стоп з урахуванням індексу DASI, шкали оцінки HECSI та поліморфізму C646G за геном NR3C1

С.В. Возіанова¹, Н.Г. Горovenko¹, В.В. Бойко¹, З.І. Россоха²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

² Державний заклад «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України»

Резюме

Мета дослідження — вивчення зв'язку поліморфізму C646G гена NR3C1 з показниками індексів ступеня тяжкості та з урахуванням поширеності вогнищ ураження у хворих з дисгідротичною екземою долонь і стоп (ДЕДС). У 41 пацієнта з дисгідротичними ураженнями було проведено дослідження внеску поліморфізму C646G за геном NR3C1 у перебіг захворювання, ступінь тяжкості ДЕДС з розрахунком показників індекса DASI і шкали оцінки HECSI. Виявлено асоціацію поліморфного варіанту 646CC з легким перебігом захворювання при ДУДС. Наявність G-алелі суттєво підвищувала ризик ускладненого перебігу (середньотяжкого або тяжкого ступеня), що свідчило про підвищений ризик розвитку середньотяжких і тяжких форм патології. Поліморфізм C646G за геном NR3C1 чинив суттєвий вплив на особливості клінічних проявів дисгідротичних уражень у пацієнтів і на тяжкість перебігу патологічного процесу. Встановлено асоціацію між різними варіантами гена та ступенем тяжкості ДЕДС: генотип 646CC був асоційований з легким перебігом захворювання, генотипи 646CG та 646GG — з середньотяжким і тяжким перебігом патологічного процесу. 646C-алель достовірно частіше було виявлено у пацієнтів з легким перебігом порівняно з ускладненим, а 646G-алель, навпаки, достовірно частіше виявлялась серед пацієнтів з ускладненим перебігом. Визначення поліморфних варіантів гена NR3C1 є перспективним з точки зору прогнозування ускладнених форм дисгідротичних уражень при появі перших клінічних симптомів захворювання.

Ключові слова: дисгідротична екзема долонь і стоп, поліморфний варіант C646G гена NR3C1, індекси DASI та шкала оцінки HECSI.

Вступ

У дерматологічній практиці методи оцінки тяжкості перебігу шкірних захворювань використовують для моніторингу відповіді на терапію, а також для аналізу ефективності різних методів лікування. Отримані результати допомагають лікарям в оцінці та підборі ефективніших методів лікування різних нозологій [3, 11]. На прикладі дисгідротичної екземи долонь і стоп (ДЕДС) проаналізовано системи моніторингу, що використовують для даної нозології, та встановлено зв'язок показників індексу DASI

та шкали оцінки HECSI з поліморфними варіантами гена NR3C1.

Резистентність до глюкокортикостероїдних засобів (ГКС) може виникати при різних захворюваннях та мати генералізований (тобто проявляти сімейну стійкість) або локалізований характер (при окремих нозологіях, наприклад, при бронхіальній астмі). У багатьох випадках причиною такої стійкості до ГКС є наявність мутацій або поліморфізмів гена ГКС-рецептора (GR/NR3C1), що належить до великої родини ядерних рецепторів [2, 4].

Генетичні особливості, які впливають на лікування та прогноз ДЕДС, потребують подальшого вивчення та вдосконалення. Поліморфізми різних генів, що кодуєть транспортери лікарських засобів і лікарські мішені, є потенційними факторами, які можуть впливати на ризик повторного розвитку захворювання. Гормон-рецепторний комплекс, проникаючи в ядро клітини-мішені шкіри (кератиноцит, фібробласт, лімфоцит), збільшує експресію генів, які кодуєть синтез пептидів ліпокортинів, що інгібують активність фосфоліпази А. Внаслідок цього зменшується утворення медіаторів запалення (простагландинів, лейкотрієнів) із фосфоліпідів. Ген *NR3C1* кодує ГКС-рецептори клітин-мішеней, які забезпечують контакт з ГКС, що в більшості випадків являють собою першу лінію терапії шкірних захворювань [5, 7].

ДЕДС – запалення шкіри кистей і стоп, що характеризується розвитком везикульозних елементів з гістологічною картиною спонгіозу та формуванням внутрішньоепідермальних везикул. Етіологічно ДЕДС вважають проявом неспецифічної реакції у відповідь на вплив низки різних провокаційних факторів, таких як атопічна екзема, контактна алергія чи мікоз, але багато випадків також класифікують як ідіопатичні. Захворювання резистентне до лікування, тому дослідження з урахуванням нових терапевтичних можливостей при дисгідротичній екземі є важливим і актуальним [1].

Сучасні напрями вивчення патогенезу, аналіз ступеня тяжкості перебігу патологічного процесу при ДЕДС, безумовна роль спадковості у визначенні відповіді на лікування та виникненні повторних рецидивів виявилися обґрунтуванням для поставленої нами мети даного дослідження: вивчити зв'язок поліморфізму *C646G* гена *NR3C1* з показниками індексів ступеня тяжкості захворювання та з урахуванням розповсюдженості вогнищ ураження.

Матеріали та методи дослідження

На кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика на базі ТМО «Дерматовенерологія» та Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні був обстежений 41 пацієнт з дисгідротичними ураженнями середньотяжкого та тяжкого ступеня. Зареєстровано: 13 пацієнтів з ДЕДС, 19 – з дисгідротичною екземою кистей (ДЕК), 7 – з псоріазіформною екземою та 2 пацієнти з дисгідротичною екземою стоп (ДЕС). 24 пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні, 17 – були проліковані амбулаторно. Серед досліджуваних було 27 жінок віком від 23 до 70 років та 14 чоловіків віком від 28 до 78 років.

Діагноз був встановлений згідно з Міжнародним керівництвом з діагностики, профілактики та лікування екземи кистей, що відповідає розділу МКХ-10 (L30.1 Дисгідроз [помфолікс]), за клінічними критеріями: локалізацією, вираженістю морфологічного малюнку, наявністю еритеми, інфільтрації,

везикул, тріщин, лущення, набряку та анамнестичними даними [5]. Усім хворим було проведено загальноклінічне лабораторне обстеження, біохімічне обстеження та молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму *C646G* гена *NR3C1*.

Для оптимізації оцінки ефективності різних методів лікування нами були використані два валідизованих показника, які довели свою практичну значимість у клінічних дослідженнях: індекс DASI та шкала оцінки HECSI [9, 11].

Індекс-DASI базується на визначенні ступеня тяжкості окремих ознак та розповсюдженості вогнищ ураження (pA) [9]. Ступінь тяжкості захворювання охоплює чотири показники: кількість везикул (pV), еритему (pE), десквамацію (pS) та свербіж (pI). Кожний показник оцінюється за умовною шкалою від 0 до 3 (0 = відсутність проявів, 1 = помірні прояви, 2 = середні прояви, 3 = виражені прояви).

DASI = (pV + pE + pS + pI) × pA.

Показник **DASI** знаходиться в діапазоні від 0 до 60 та оцінюється як легкий (0–15), середній (16–30) і тяжкий (31–60).

Везикули. Розрахунок середньої щільності везикул передбачає визначення середнього числа пухирців на квадратний сантиметр. Якщо декілька щільних пухирців мають зливний характер і великий розмір, що зустрічаються у тяжких випадках, ми оцінювали кількість дисгідротичних везикул, які були розташовані в основі великих пухирців та мали розмір не більше 1–2 мм в діаметрі. Аналіз цього показника оцінювався за класифікаційною шкалою: клас 0 – без пухирців взагалі; клас 1 – 1–2 пухирця/см² ураженої ділянки; клас 2 – 2–8 пухирців/см² ураженої ділянки; клас 3 – 8 та більше пухирців/см² ураженої ділянки.

Еритема та десквамація. Оцінка цих показників здійснювалась відповідно до загальних критеріїв за умовною шкалою від 0 до 3.

Свербіж. Був оцінений суб'єктивно лише пацієнтом, який обирав один з чотирьох класів тяжкості: 0 (відсутній свербіж), 1 (легкий свербіж), 2 (середній свербіж) або 3 (тяжкий свербіж). Також використовували візуальну аналогову шкалу, на якій пацієнт вказував тяжкість між 0 і 10 балами, що відповідало вищеперерахованим класам: клас 0 = 0 балів; клас 1 = 1–3 бали; клас 2 = 4–7 балів; клас 3 = 8–10 балів.

Площа ураження. Оцінена за 6-бальною шкалою – 0%, 0–20%, 21–40%, 41–60%, 61–80%, 81–100% – та відповідала оціночній шкалі від 0 до 5 відповідно.

Загальна оцінка індексу DASI розрахована із суми оцінки ступеня тяжкості балів по кожному з чотирьох показників (V = везикули, E = еритема, S = десквамація, I = свербіж), яка множилася на показник шкали площі ураження. Ураження долоней і стоп оцінювали окремо. У випадках асиметричного розташування кожна ділянка також оцінювалась окремо [9].

Нами також була використана шкала оцінки **HECSI (HandEczemaSeverityIndex)**, що характеризує

оцінку площі, ступеня ураження й тяжкості патологічного процесу [10].

HECSI = E×Ex + I×Ex + V×Ex + F×Ex + S×Ex + O×Ex.

Значення індексу знаходиться в діапазоні від 0 до 360. Кожна долоня ділилася на 5 ділянок: кінчики пальців, пальці (за винятком кінчиків), долонна поверхня, тильна поверхня та зап'ясток. Для кожної з цих ділянок визначалася вираженість морфологічного малюнку, а саме: Еритема (E), Інфільтрація (I), Везикули (V), Тріщини (F), Лущення (S) і Набряк (O) кількісно за шкалою від 0 (відсутність ознак) до 3 (максимальний ступінь вираженості). Крім того, для кожної пошкодженої ділянки рахували числове значення від 0 до 4 (0–0%; 1–1–25%; 2–26–50%; 3–51–75%; 4–76–100%) в залежності від ступеня ураження шкіри (Ex). Після цього для кожної ділянки визначали свій індекс та додавали отримані значення.

Молекулярно-генетичне дослідження

Дослідження поліморфізму *C647G* гена *NR3C1* в зразках периферійної крові проводили в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України».

Для визначення поліморфізму *C647G* гена *NR3C1* (rs41423247) використовували модифікований протокол із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувану ділянку гена ампліфікували з використанням послідовності [10] специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина).

Специфічні фрагменти гена *NR3C1* ампліфікували із застосуванням комерційного набору Dream Taq Green PCR MasterMix (фірми ThermoScientific, США). Готували відповідні загальні робочі суміші для постановки реакції ампліфікації фрагментів ДНК, розносили по пробіркам по 22 мкл і додавали по 3 мкл ДНК.

Як видно з рисунку 1, отримані після ПЛР амплікони *C647G* гена *NR3C1* зазнавали гідролітичного розщеплення ендонуклеазою рестрикції *BclI* по наявному сайту рестрикції 5'-T↓GATCA-3', внаслідок чого утворювалися фрагменти з молекулярною вагою 120 п.н. та 86 п.н. – поліморфний варіант *647CC*. Сайт рестрикції зникав при нуклеотидній заміні *C* на *G* в позиції 647, тому при поліморфному варіанті *647GG* розмір ампліфікованої ділянки ДНК після взаємодії з рестриктазою залишався незмінним – 206 п.н. Відповідно, при поліморфному варіанті *647CG* спостерігали всі 3 типи фрагментів одночасно: 206 п.н., 120 п.н. та 86 п.н.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 2010, стандартного критерію χ^2 з поправкою Йетса (Лапач С.Н. зі співавт., 2001). Для порівняння показників проводили розрахунок середньої арифметичної величини та її стандартного відхилення ($M \pm m$).

Дані перевірено на нормальність розподілу (тест Колмогорова – Смірнова). Для оцінки кількісних показників застосовано параметричний t-критерій Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Частота поширення генотипів за геном *NR3C1* у групі обстежених представлена на рисунку 2 та була наступною: у 14 (34,14%) пацієнтів – генотип *646CC*, у 24 (58,54%) – генотип *646CG*, у 3 (7,31%) – генотип *646GG*.

При розподілі пацієнтів на групи в залежності від індекса DASI долоней (див. таблицю) ми враховували 13 пацієнтів з ДЕДС, 19 – з ДЕК, 4 – з псоріазіформною екземою з ураженням і долонь і стоп та 1 – з псоріазіформною екземою з ізольованим ураженням долонь. Ми з'ясували, що у 8 (100%) хворих з легким перебігом (група 1) було виявлено поліморфний варіант *646CC*, а у хворих з перебігом середнього ступеня тяжкості (група 2) цей поліморфний

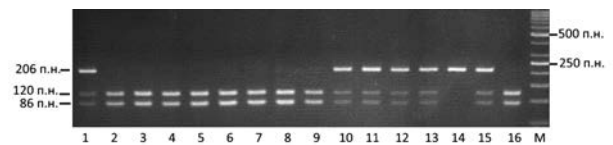


Рис. 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *C647G* гена *NR3C1*: зразки 2–9, 16 – поліморфний варіант *647CC*; зразки 1, 10–13, 15 – поліморфний варіант *647CG*; зразок 14 – поліморфний варіант *647GG*; М – маркер молекулярної ваги.

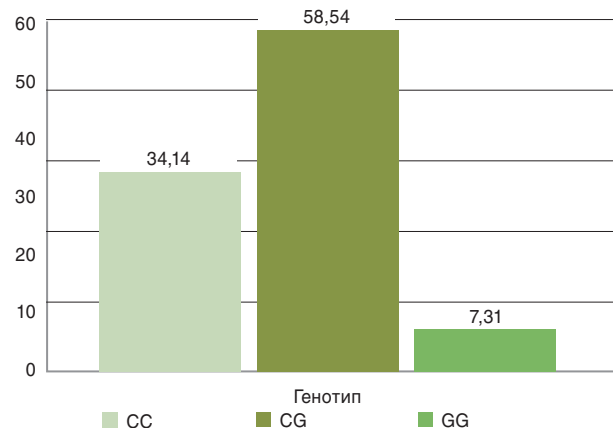


Рис. 2. Розподіл частот генотипів у обстежених пацієнтів

Таблиця Частота поліморфних варіантів за геном <i>NR3C1</i> у хворих на дисгідротичні ураження долонь залежно від індекса DASI на період загострення						
Поліморфний варіант / Алель	DASI легкий (0–15), група 1 (n = 8)		DASI середній (16–30), група 2 (n = 18)		DASI тяжкий (31–60), група 3 (n = 11)	
	n	%	n	%	n	%
<i>646CC</i>	8	100	6	33,33	0	0
<i>646CG</i>	0	0	11	61,11	10	90,90
<i>646GG</i>	0	0	1	5,56	1	9,10
<i>646C</i> -алель	1		0,64		0,45	
<i>646G</i> -алель	0		0,36		0,55	

варіант було виявлено у 6 (33,33%) і взагалі не було виявлено у хворих з тяжким перебігом (група 3). Частота поліморфного варіанта *646CC* була значуще підвищена серед пацієнтів групи 1 порівняно з групою 2 ($\chi^2 = 9,91$; $p < 0,01$) та групою 3 ($\chi^2 = 19,00$; $p < 0,01$). Відсутність окремих варіантів у групах порівняння заважала розрахувати показник співвідношення шансів та підтвердити прогностичний вплив поліморфного варіанта *646CC* до середньотяжкого та тяжкого перебігу захворювання. У групі 1 поліморфного варіанта *646CG* взагалі не було виявлено, а у групі 2 ($\chi^2 = 8,47$; $p < 0,01$) та групі 3 ($\chi^2 = 15,35$; $p < 0,01$) частота його була достовірно підвищеною. Але частоти поліморфного варіанта *646CG* у пацієнтів групи 2 і 3 достовірно не відрізнялися між собою.

Частота поліморфного варіанта *646GG* у групах порівняння не мала відмінностей. *646C*-алель було виявлено в гомозиготному стані у 8 пацієнтів з легким перебігом, а з ускладненим перебігом середнього ступеня – у 6 пацієнтів у гомозиготному стані та в 11 пацієнтів у гетерозиготному стані (див. таблицю). Відповідно, у пацієнтів з легким перебігом була достовірно підвищена частота *646C*-алелі, а в пацієнтів з перебігом середнього ступеня – *646G*-алелі ($\chi^2 = 7,70$; $p < 0,01$). Такі самі достовірні відмінності було виявлено при порівнянні поширеності алелів у пацієнтів з легким і тяжким перебігом ($\chi^2 = 12,75$; $p < 0,01$).

Отже, нами виявлено асоціацію поліморфного варіанта *646CC* та *646C*-алелі з легким перебігом захворювання при дисгідротичних ураженнях долонь, а наявність *G*-алелі асоційована з підвищеним ризиком розвитку захворювання середньотяжкого або тяжкого ступеня.

Було розраховано частоту поліморфних варіантів за геном *NR3C1* у хворих на дисгідротичні ураження стоп, але, незважаючи на дещо аналогічні тенденції, виявлені частоти не відрізнялися у групах порівняння так само, як не було відмінностей у частотах алелів.

Аналогічні результати спостерігали при розрахунку оціночної шкали HECSI.

Незважаючи на те що ГКС мають широке використання при багатьох запальних захворюваннях, деякі пацієнти виявляються резистентними, а іноді застосування високих доз є безрезультатним [2]. За літературними даними, неефективність фармакотерапії, що проявляється в резистентності до ГКС, – поширена клінічна проблема, що залишається вкрай актуальною та до кінця не вивченою. У зв'язку з цим тривають пошуки причин та застосування інших підходів до лікування.

На прикладі аналізу стійкої бронхіальної астми існують дані, згідно з якими складність лікування даної нозології пояснюється мутаціями гена *h-GCR*, що спричинює порушення одного або декількох молекулярних механізмів дії *h-GR*, що призводить до відсутності відповіді тканини на ГКС-терапію. Поліморфні варіанти гена *NR3C1* можуть пригнічувати утворення комплексів *GR/GCs* та зменшувати транскрипцію і експресію генів, які кодують білки, що обумовлюють клітинну відповідь на дію ГКС та призводять до зменшення відповіді на лікування [6, 7].

Висновки

Поліморфізм *C646G* гена *NR3C1* виявляє суттєвий вплив на особливості клінічних проявів дисгідротичних уражень у пацієнтів і тяжкість перебігу патологічного процесу. Встановлено асоціацію між різними варіантами гена та ступенем тяжкості ДЕДС: поліморфний варіант *646CC* був асоційований з легким перебігом захворювання, поліморфний варіант *646CG* та *646GG* – з середньотяжким і тяжким перебігом патологічного процесу. *646C*-алель достовірно частіше було виявлено у пацієнтів з легким перебігом порівняно з ускладненим, а *646G*-алель, навпаки, достовірно частіше виявляли серед пацієнтів з ускладненим перебігом.

Визначення поліморфних варіантів гена *NR3C1* є перспективним з точки зору прогнозування ускладнених форм дисгідротичних уражень при появі перших клінічних симптомів захворювання.

Список літератури

1. Клаус В. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике в 3 т. / Клаус В., Лоуэлл А., Голдсмит, Стивен И. [и др.]. – М.: Панфилова; 2015. – 1168 с.
2. Bray P.J. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms [Text] / P.J. Bray, R.G. Cotton // J Human Mutation. – 2003. – Vol. 21 (6). – P. 557–68. doi: 10.1002/humu.10213
3. Carlsson A. Scoring of Hand Eczema: Good Reliability of the Hand Eczema Extent Score (HEES) [Text] / A. Carlsson, A. Svensson, C.D. Anderson et al. // J Acta Derm Venereol. – 2017. – Vol. 97. – P. 193–197. doi: 10.2340/00015555-2521
4. De Iudicibus S. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / S. De Iudicibus, R. Franca, S. Martelossi // World J Gastroenterol. – 2011. – № 17. – P. 1095–1108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
5. Diepgen L.T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema [Text] / T.L. Diepgen, K.E. Andersen, O. Chosidow, P.J. Coenraads // J Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). – 2014. – Vol. 1610. – P. 3–79. doi: 10.1111/ddg.12510
6. Minna E.K. Expression of Glucocorticoid Receptors GRα and GRβ in Bullous Pemphigoid [Text] / K.E. Minna, M.H. Päivi, N. Kokkonen et al. // J Compilation Acta Dermatovenereologica. – 2016. – Vol. 96. – P. 1–5. doi: 10.2340/00015555-2443
7. Mohamed A.N. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study [Text] / N.A. Mohamed, A.S.M. Abdel-Rehim et al. // J Clinical immunology. – 2015. – Vol. 40(3). – P. 325–330. doi: 10.5114/ceji.2015.54594
8. Sundahl N. Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds [Text] / N. Sundahl, J. Bridelance, C. Libert et al. // J Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – Vol. 152. – P. 28–41. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.001

References

1. Klaus W, Lowell A, Paller A, Leffell D, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill Education. 2015;1:207–214. Available from: https://www.google.com.ua/search?hl=ru&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Amy+Paller,+MD%22&source=gbs_metadata_r&cad=4
2. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. J Human Mutation. 2003;21(6):557–68. doi: 10.1002/humu.10213
3. Carlsson A, Svensson A, Anderson CD, et al. Scoring of Hand Eczema: Good Reliability of the Hand Eczema Extent Score (HEES). J Acta Derm Venereol. 2017;97:193–197. doi: 10.2340/00015555-2521
4. De Iudicibus S, Franca R, Martelossi S. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2011;17:1095–1108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
5. Diepgen LT, Andersen EK, Chosidow O, Coenraads PJ. Guidelines for diagnosis and treatment of hand eczema. J Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). 2014;1610:3–79. doi: 10.1111/ddg.12510
6. Minna EK, Hägg PM, Kokkonen N, et al. Expression of Glucocorticoid Receptors GRα and GRβ in Bullous Pemphigoid. J Compilation Acta Dermatovenereologica. 2016;96:1–5. doi: 10.2340/00015555-2443
7. Mohamed AN, Abdel-Rehim Asmaa SM, et al. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study. J Clinical immunology. 2015;40(3):325–330. doi: 10.5114/ceji.2015.54594
8. Sundahl N, Bridelance J, Libert C, et al. Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds. J Pharmacology & Therapeutics. 2015;152:28–41. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.001

9. Vocksa E. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index – A Score Developed for the Assessment of Dyshidrotic Eczema [Text] / E. Vocksa, S.G. Plötz, J. Ringa // J Dermatol. – 1999. – Vol. 198. – P. 265–269. doi.org/10.1159/000018127
 10. Zabludovska K. Photographic Documentation and Hand Eczema Severity Index for Severity Assessment of Hand Eczema [Text] / K. Zabludovska, K.S. Ibler, G.B.E. Jemec, T. Agner // Dermatit. – 2017. – Vol. 28 (4). – P. 280–283. doi: 10.1097/der.0000000000000306

9. Vocksa E, Plötz SG, Ringa J. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index – A Score Developed for the Assessment of Dyshidrotic Eczema. J Dermatol. 1999;198:265–269. doi.org/10.1159/000018127
 10. Zabludovska K, Ibler KS, Jemec GBE, Agner T. Photographic Documentation and Hand Eczema Severity Index for Severity Assessment of Hand Eczema J Dermatit. 2017;28(4):280–283. doi: 10.1097/der.0000000000000306

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИСГИДРОТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМЫ ЛАДОНИЙ И СТОП С УЧЕТОМ ИНДЕКСА DASI, ШКАЛЫ ОЦЕНКИ HECSI И ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА C646G ГЕНА NR3C1

С.В. Возианова¹, Н.Г. Горovenko¹, В.В. Бойко¹, З.И. Россоха²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

² Государственное учреждение «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины»

Резюме

Цель работы — изучение связи полиморфизма C646G гена NR3C1 с показателями индексов степени тяжести и распространения очагов поражения у больных с дисгидротической экземой ладоней и стоп (ДЭЛС). У 41 пациента с дисгидротическими поражениями было проведено исследование вклада полиморфизма C646G гена NR3C1 в течение заболевания, степень тяжести ДЭЛС с подсчетом показателей индекса DASI и шкалы оценки HECSI. Установлено ассоциацию полиморфного варианта 646CC с легким течением заболевания при дисгидротических поражениях ладоней и стоп. Наличие G-аллели существенно повышало риск осложненного течения (средней или тяжелой степени тяжести), что свидетельствовало о повышенном риске развития среднетяжелых и тяжелых форм патологии. Полиморфизм C646G гена NR3C1 имел значительное влияние на особенности клинических проявлений дисгидротических поражений у пациентов и на тяжесть течения патологического процесса. Установлено ассоциацию между разными полиморфными вариантами гена и степенью тяжести дисгидротических поражений ладоней и стоп: 646CC был ассоциирован с легким течением заболевания, 646CG и 646GG — со среднетяжелым и тяжелым течением патологического процесса. 646C-аллель достоверно чаще выявлялась у пациентов с легким течением в сравнении с осложненным, а 646G-аллель, напротив, достоверно чаще обнаруживалась среди пациентов с осложненным течением. Определение полиморфных вариантов гена NR3C1 является перспективным с точки зрения прогнозирования осложненных форм дисгидротических поражений при появлении первых клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: дисгидротическая экзема ладоней и стоп, полиморфизм C646G гена NR3C1, индексы DASI и шкала оценки HECSI.

ANALYSIS OF INDICATORS OF SEVERITY OF THE DYSHIDROTIC ECZEMA OF PALMS AND SOLES TAKING INTO ACCOUNT INDICE DASI, HECSI ASSESSMENT SCALE AND POLYMORPHIC VARIANT OF C646G OF THE NR3C1 GENE

S. V. Vozianova¹, N. G. Gorovenko¹, V. V. Boyko¹, Z. I. Rossokha²

¹ P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

² State Institution «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine»

Abstract

The objective — to study the connection of C646G polymorphism in NR3C1 gene with severity index taking into account the distribution of lesions in patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles (DEPS). The influence of C646G polymorphism in NR3C1 gene on disease course, the severity of the dishyrotic eczema of the palms and soles included the calculation of the DASI index and the HECSI score performed in 41 patients. The association of 646 CC polymorphic variants with a mild course of disease with dyshidrotic lesions of palms and soles identified. The presence of G-allele significantly increased the risk of complicated course (moderate or severe level), indicating an increased risk of moderate or severe pathology forms development. C646G polymorphism in NR3C1 gene had a significant effect on the peculiarities of clinical manifestations of dyshidrotic lesions in patients and the severity of the course of the pathological process. An association has been established between different gene variant and the degree of severity of dyshidrotic palm and sole lesions: the 646 CC genotype is associated with the mild course of the disease, the genotypes of 646 CG and 646 GG — with the medium and severe course of the pathological process. 646 C allele was significantly more commonly detected in patients with mild progress than in the complicated and 646 G allele, opposite, was significantly more frequent among patients with complicated course. The determination of NR3C1 gene polymorphic variants is promising in terms of predicting the complicated forms of dyshidrotic lesions in the appearance of the first clinical manifestations of the disease.

Key words: dyshidrotic eczema of palms and soles, polymorphic version of C646G, NR3C1 gene, severity index DASI and the assessment scale of HECSI.

Відомості про авторів:

Возіанова Світлана Віталіївна — д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

Горovenko Наталія Григорівна — д-р мед. наук, професор кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

Бойко Вікторія Вікторівна — аспірант кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

Россоха Зоя Іванівна — канд. мед. наук, директор ДЗ «РЦМД МОЗ України», м. Київ.

Імуномодулююча терапія статинами в комплексному лікуванні урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме

Мета роботи: оцінити імуномодулюючий ефект статинів в процесі комплексної терапії урогенітальних інфекцій, асоційованих з *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, шляхом визначення динаміки вмісту основного прозапального цитокіна – інтерлейкіна-8 (IL-8) в сироватці крові пацієнтів. Досліджувану групу становили 63 пацієнти (34 жінки та 29 чоловіків) віком від 20 до 44 років. Концентрація IL-8 в сироватці крові визначалася за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням стандартних комерційних тест-систем фірми IBL–International GmbH (Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника. Застосування ловастатину у комплексній терапії урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, достовірно знижує концентрацію прозапального цитокіна IL-8 в сироватці крові хворих у порівнянні зі стандартною антибактеріальною терапією. Це дає змогу рекомендувати його до включення у лікувальні схеми для корекції імунологічної реактивності при хронізації процесу та виникненні ускладнень урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, мікоплазмоз, імунопатогенез, IL-8, плейотропний ефект, імуномодуляція, статини.

Вступ

Запальні захворювання урогенітального тракту, обумовлені патогенними й умовно-патогенними мікроорганізмами, лишаються серйозною проблемою у зв'язку з можливістю розвитку тяжких ускладнень, пов'язаних з репродуктивною функцією. Соціальне значення захворювань, спричинених *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, обумовлено як зниженням фертильності, так і збільшенням прямих і непрямих витрат, пов'язаних зі зниженням якості життя хворих. Так, на лікування тільки ускладнень хламідійної інфекції в США витрачається близько 4 млрд доларів [24].

Останнє десятиріччя ознаменувалося серйозними успіхами у вивченні біології та імунології багатьох

інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом (ІПСШ), вивчені механізми дії медіаторів запалення, стан імунологічної реактивності, але, тим не менш, багато питань щодо формування запальної реакції в урогенітальному тракті та ускладнень, навіть після ерадикації патогенного мікроорганізму, залишаються відкритими.

С.М. О'Connell, М.Е. Ferone (2016), вивчаючи молекулярні механізми інфекції, дійшли висновку, що хламідії маніпулюють масивом хост-процесів для підтримки їх обов'язкового циклу внутрішньоклітинного розвитку. Це призводить до активації сигнальних шляхів і, відповідно, до непропорційного притоку і вивільнення ушкоджуючих тканину білків і прозапальних цитокінів [15]. Цитокіни, що виділяються

клітинами імунної системи, відіграють важливу роль у патогенезі хламідійної інфекції. Як відомо, CD4⁺-Т-лімфоцити розвиваються у дві функціонально різні, але взаємно регульовані субпопуляції, які продукують різний набір цитокінів. Th1-лімфоцити виробляють інтерлейкін-2 (IL-2), інтерферон- γ (INF- γ) і лімфотоксин. Th2-лімфоцити синтезують IL-4, -5, -6, -10 і -13. Диференціюванню Th1-клітин сприяють інтерлейкін макрофагів IL-12 і INF- γ . IL-4, в свою чергу, гальмує утворення Th1-лімфоцитів. Для формування Th2-клітин необхідні IL-4 і IL-10, а INF- γ і IL-12 пригнічують цей процес. Таким чином, між субпопуляціями Th1- і Th2-клітин забезпечується реципрокна взаємодія.

Експерименти по зараженню мишей і морських свинок показали, що при хламідійній інфекції має місце або змішана, або Th1-лімфоцитарна імунна відповідь. Але дані про вплив цитокінів на хламідійну інфекцію при експериментах на тваринах необхідно переносити на людину з обережністю. Роботи по вивченню патогенезу хламідіозів людини нечисленні. Вони свідчать, що цитокіни моноцитів і макрофагів, такі як IL-1 β , -6, -12, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) також мають велике значення у відповіді людського організму на хламідійну інфекцію. Проте ці цитокіни не були виявлені у виділеннях з уретри у чоловіків з хламідійним уретритом. Відсутність IL-2 і IL-4, синтезованих Т-лімфоцитами, свідчить, що ці лімфоцити не грають домінуючої ролі. А найважливіша роль відведена IL-8 – цитокіну, що виділяється різними типами клітин для залучення лейкоцитів у зону запалення [1].

У дослідженні Singer M., Ouburg S. (2016) також зазначається, що цитокіни організму господаря відіграють життєво важливу роль як у початковій, так і в довгостроковій імунній відповіді й запаленні. Однак рівні експресії цитокінів варіюють між індивідуумами. Було проведено метааналіз для оцінки впливу відмінностей експресії цитокінів на тяжкість інфекцій, зокрема, хламідіозу, сифілісу та гонореї. Дослідження, які порівнюють експресію цитокінів у людей із запаленням або запальними ускладненнями, були виявлені з використанням баз даних NCBI, Google Scholar і Cochrane. Для метааналізу було включено 52 статті. Було показано, що відмінності в рівнях IL-1, -6, -8, -10, TNF- α і INF- γ значно впливають на клінічний результат інфекції *C. trachomatis*. Однак відсутність досліджень для використання в метааналізі і коливання результуючих даних в залежності від коригувань ускладнює адекватну оцінку [20].

Як було вже зазначено, одним з важливих прозапальних цитокінів є IL-8, який, будучи основним хемотаксичним фактором поліморфноядерних нейтрофілів, відіграє провідну роль у їх залученні в осередок запалення *in vivo*. Його роль у хемотаксисі нейтрофілів ілюструється тим, що ін'єкція IL-8 спричинює сильну запальну реакцію, що супроводжується

масивною лейкоцитарною інфільтрацією. Навпаки, нейтралізація IL-8 *in vivo* шляхом внутрішньовенного введення антитіл проти IL-8 практично повністю пригнічує запалення й інфільтрацію у відповідь на бактеріальний ендотоксин, знижуючи вихід лейкоцитів у тканину більш ніж на 90% [23]. В даний час IL-8 розглядають як центральний медіатор неспецифічного захисту організму, пов'язаний з нейтрофілами. Продукція його клітинами різних типів дуже швидко включається під дією як неспецифічних факторів, таких як травма і гіпоксія, так і бактеріальних продуктів, наприклад, ліпополісахаридів і запальних цитокінів, таких як TNF, IL-1 [3, 19].

IL-8 відіграє важливу роль при різних запальних та інфекційних захворюваннях, наприклад, при псоріазі, ревматоїдному артриті, респіраторному дистрес-синдромі, менінгіті, гострих формах некротизуючого панкреатиту. Вважається, що визначення рівня IL-8 є більш інформативним, ніж дослідження рівня С-реактивного білка, для прогнозування тяжкості хвороби, оскільки пік його концентрації настає раніше [6, 13, 23]. Таким чином, наведені вище дані досліджень вказують на те, що зміна вмісту IL-8 поряд з іншими показниками також може бути важливим прогностичним фактором перебігу патологічного процесу в організмі людини, і тому триває пошук лікарських препаратів, здатних коригувати цитокіновий дисбаланс.

Масштабні клінічні випробування останніх років продемонстрували значний вплив статинів на рівні експресії генів, що беруть участь у запаленні, коагуляції та судинному звуженні. Статини є корисними при багатьох опосередкованих Т-клітинами автоімунних захворюваннях, у тому числі експериментальному автоімунному енцефаломієліті, діабеті 1-го типу, запальному артриті, автоімунному міокардиті, автоімунному тиреоїдиті [4, 10].

Morikawa S. et al. (2002), вивчаючи вплив статинів на процеси запалення, відмітили, що рівні мРНК для IL-8 і моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 (MCP-1) знижувалися після лікування статинами. Статини знижували також рівень мРНК інгібітору активатора плазміногену-1 (PAI-1) і збільшували рівні мРНК тромбомодуліну. Статини зменшували рівні мРНК ендотеліну-1 і збільшували рівні мРНК оксиду азоту-синтази-3 (eNOS). Ці результати показують, що статини є клінічно ефективними через їх здатність змінювати профіль експресії генів ендотеліальних клітин [22].

Статини також можуть опосередковувати протизапальні ефекти частково завдяки їх впливу на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2). У кролячій моделі атеросклерозу аторвастатин знижував експресію ЦОГ-2 як *in vivo*, так і *in vitro*, що корелювало зі зменшенням розміру неоінтими, інфільтрації макрофагами атеросклеротичної бляшки і зменшенням експресії інших медіаторів запалення, таких як IL-8 і матричної металопротеїнази-3 [12].

Статини або інгібітори HMG CoA-редуктази не лише запобігають біосинтезу холестерину, а й пригнічують синтез основних ізопреноїдних проміжних продуктів, таких як фарнезил пірофосфат, гераніл пірофосфат, ізопентанілу аденозин, доліхол і поліізопреноїдні бічні ланцюги убихінону. Ці ізопреноїдні проміжні сполуки необхідні для активації різних внутрішньоклітинних/сигнальних білків – невеликих білків, пов'язаних з гуанозинтрифосфатом, Ras і Ras-подібних білків, таких як Rho, Rab, Rac, Ral або Rap, які відіграють незамінну роль у безлічі клітинних процесів: передачі сигналів, диференціюванні і проліферації клітин, мієлінізації, цитоскелетній динаміці і транспорті, ендцитозі/екзоцитозу. Скорочення кількості проміжних продуктів циркулюючих ізопреноїдних сполук в результаті інгібування HMG CoA-редуктази статинами запобігає активації цих сигнальних білків.

Отже, множинні ефекти статинів, такі як протизапальні, антиоксидантні, антипроліферативні і імунomodуючі ефекти, зумовлені зменшенням циркулюючих ізопреноїдів і, отже, інактивацією сигнальних білків. Ці множинні ліпід-незалежні ефекти статинів, названі як плейотропія статинів, потенційно відкривають численні напрями для досліджень у багатьох сферах лікування, привертаючи увагу науковців і клініцистів по всьому світу [16].

Мета роботи: оцінити імунomodуючий ефект статинів у процесі комплексної терапії урогенітальних інфекцій, асоційованих з *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, шляхом визначення динаміки рівнів основного прозапального цитокіна – IL-8 в сироватці крові пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Досліджувану групу становили 63 пацієнти (34 жінки та 29 чоловіків) віком від 20 до 44 років, які підписали інформовану згоду. Факт інфікування урогенітального тракту одним із збудників – *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* – підтверджувався шляхом його ідентифікації методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у біоматеріалі, отриманому з урогенітального тракту. Групу контролю становили 30 відносно здорових пацієнтів без симптомів урогенітальних інфекцій, що підтверджувалося мікроскопією і ПЛР-дослідженням уретрального і цервікально-вагінального матеріалу.

З відібраних пацієнтів були сформовані дві групи в залежності від запланованої програми лікування. Пацієнтам, включеним в групу антибактеріальної терапії (АБТ; n = 30), проводилась стандартна антимікробна терапія, а в групі АБТ + ловастатин (ЛСТ; n = 33) антимікробна терапія доповнювалась курсом ловастатину, початок якого збігався зі стартом АБТ. Згідно з рекомендаціями [24], при урогенітальній інфекції, спричиненій *C. trachomatis* та *U. urealyticum*, пацієнти отримували доксіциклін по 100 мг двічі на добу всередину протягом 7 днів; при урогенітальній інфекції, спричиненій

M. genitalium, – азитроміцин по 500 мг всередину одноразово і потім 250 мг внутрішньо одноразово 4 дні. Пацієнти з групи АБТ + ЛСТ приймали ловастатин в дозі 40 мг одноразово під час вечереї протягом 60 днів.

Концентрація IL-8 в сироватці крові визначалася за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням стандартних комерційних тест-систем фірми IBL–International GmbH (Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника до початку АБТ і, відповідно, на 60 ± 2 дні після закінчення прийому ловастатину.

Статистичний аналіз: достовірність міжгрупових відмінностей по медіанам оцінювалася за допомогою критерію Вілкоксона. Достовірність відмінностей часткою – за критерієм χ^2 . Рівень значущості відмінностей приймався рівним 0,05.

Результати та їх обговорення

Як видно з рисунка 1, до початку комплексної терапії сироваткова концентрація IL-8 у пацієнтів з урогенітальними інфекціями була підвищеною у всіх досліджуваних групах: у пацієнтів групи *C. trachomatis* – в 3,2 раза ($p < 0,05$), *U. urealyticum* – в 2,7 раза ($p < 0,05$), *M. genitalium* – в 2,8 раза ($p < 0,05$).

Після закінчення стандартної АБТ концентрація IL-8 в сироватці крові у пацієнтів групи АБТ суттєво не змінилась: у пацієнтів групи *C. trachomatis* вона зменшилась в 1,4 раза ($p < 0,05$), *U. urealyticum* – в 1,3 раза ($p < 0,05$), *M. genitalium* – в 1,1 раза ($p < 0,05$). А от у пацієнтів, які окрім стандартної АБТ отримували ловастатин, концентрація сироваткового IL-8 зазнала більш суттєвих змін: у пацієнтів групи *C. trachomatis* вона зменшилась в 2,3 раза ($p < 0,05$), *U. urealyticum* – в 2,5 раза ($p < 0,05$), *M. genitalium* – в 2,4 раза ($p < 0,05$; рис. 2).

Здатність ловастатину регулювати рівень прозапальних цитокінів була продемонстрована і при інших нозологіях. Зокрема, Stanislaus R. et al. (2002) у своєму дослідженні спостерігали імунomodulatory ловастатином при експериментальному аутоімунному енцефаломієліті у щурів. Щоб визначити механізм, вони досліджували динаміку рівнів

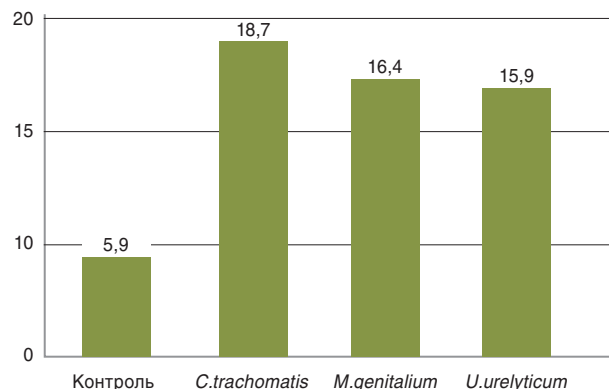


Рис. 1. Концентрація IL-8 в сироватці крові пацієнтів з урогенітальними інфекціями, спричиненими *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*

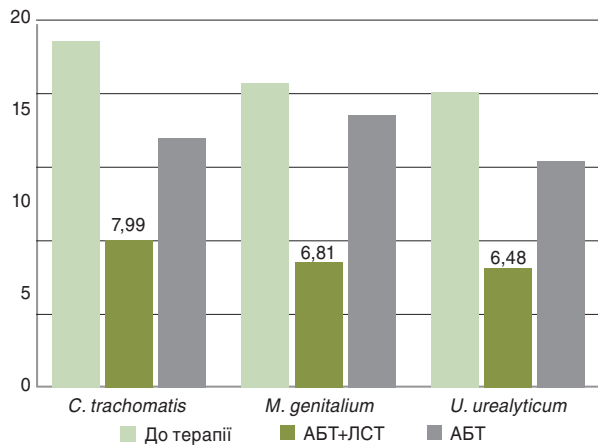


Рис. 2. Концентрація ІЛ-8 в сироватці крові пацієнтів з урогенітальними інфекціями, спричиненими *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, в процесі лікування

цитокінів стимульованих спленоцитів щурів з експериментальним автоімунним енцефаломієлітом під впливом ловастатину. У спленоцитах щурів, яким давали ловастатин, було виявлено зниження рівня ІЛ-10, цитокіну Th1-типу, тоді як рівень ІЛ-10, цитокіну Th2-типу, був значно підвищеним у порівнянні з тваринами, які не отримували ловастатин. Крім того, було виявлено зниження рівнів ІЛ-6 і оксиду азоту в стимульованих ліпополісахаридами спленоцитах, виділених з тварин, які отримували ловастатин. Таким чином, у цьому дослідженні вперше було підтверджено, що ловастатин індукує зсув у бік Th2-цитокінів *ex vivo*, а отже, може мати терапевтичне значення для клітин, опосередкованих автоімунними захворюваннями [8].

Harry R. et al. (2005) при дослідженні автоімунного захворювання сітківки на мишах виявили, що під дією інгібітору 3-гідроксиметилглутарил-коферменту А (HMG-CoA) редуктази – ловастатину відбувається зниження продукції ІЛ-10. Автори наголошують, що статини пригнічують синтез ізопреноїдного пірофосфату, попередника, необхідного для посттрансляційної активації Rho GTPase, ключової молекули в ендотеліальному ICAM-1-опосередкованому шляху, який полегшує міграцію лімфоцитів. Відповідно до пригнічення інфільтрації лейкоцитів *in vivo* обробка ловастатином моношарів ендотеліальних клітин сітківки *in vitro* призводить до пригнічення трансміграції лімфоцитів [21].

Sarkey J.P. et al. (2007) використовували статини, враховуючи їх протизапальні властивості, для лікування деяких неврологічних розладів. У дослідженні показано, що короткотривалий курс лікування ловастатином помітно гальмує розвиток експериментального автоімунного невриту (ЕАН) у разі відсутності гепатотоксичних або мієотоксичних ускладнень. Незалежно від зниження рівня холестерину лікування ловастатином запобігало ЕАН-індукованому дефіциту провідності периферійних нервів і пошкодженню морфологічного нерва. Застосування ловастатину значно скорочувало курс лікування

захворювання. Автореактивний імунітет, вимірюваний *in vitro* мієлін-стимульованою проліферацією спленоцитів, значно зменшувався при лікуванні ловастатином *in vivo*. При хворобах нервової системи щурів після обробки ловастатином було показано помітне зниження вираженості клітинних інфільтратів. Лікування ендотеліальних моношарів периферійного нерва ловастатином значно інгібувало *in vitro* міграцію автореактивних спленоцитів [17].

Cheng S.M. et al. (2010) досліджували механізми модуляції Т-клітинних сигналів під дією статинів. Щоб отримати уявлення про механізм впливу, досліджували ефекти ловастатину та аторвастатину на активовані первинні Т-клітини крові людини. Було виявлено, що саме ловастатин, але не аторвастатин, може дозалежним чином пригнічувати вироблення цитокінів, таких як ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-17, з активованих Т-клітин крові людей. Ні ловастатин, ні аторвастатин не регулювали вироблення TNF- α як активованими людськими Т-клітинами, так і моноцитами. Молекулярне дослідження показало, що саме ловастатин, а не аторвастатин, може знижувати активність зв'язування ДНК активатора білка-1, так і NF- κ B DNA, що було оцінено шляхом аналізу зсуву електрофоретичної мобільності. Таким чином, автори розкривають потенційні та диференційні терапевтичні механізми ловастатину, який має клітинно-опосередковану здатність і може бути застосований для профілактики або лікування деяких захворювань, пов'язаних із запаленням [14].

Проте всі вищезгадані дослідники відмічали, що імуномодуючий механізм ловастатину при лікуванні опосередкованих Т-клітинами запальних захворювань з'ясований не повністю і потребує подальшого вивчення.

Kazama I. et al. (2014) у науковому дослідженні, присвяченому вивченню механізмів імуномодуючого ефекту ловастатину, припускають, що він може бути пов'язаний з блокадою калієвих каналів – Kv. На мишачих тимоцитах вони дослідили вплив правастатину, ловастатину і симвастатину на струми калієвих Kv1.3-каналів і мембранну ємність. В результаті дослідження було виявлено, що правастатин значно гальмував імпульсні струми каналів. Ловастатин і симвастатин також пригнічували пікові струми, при цьому значно зменшуючи мембранну ємність. Це дослідження вперше показало, що статини інгібують Kv1.3-канали тимоцитів. Моделі слабкої інактивації, спричиненої ловастатином і симвастатином, можуть бути пов'язані з їх накопиченням у плазматичних мембранах [9].

Zhao N. et al. (2015), вивчаючи механізми імуномодуючого ефекту ловастатину, також вважали, що він може бути пов'язаний з блокадою калієвих каналів Kv. Канал Kv1.3 грає важливу роль в активації і проліферації Т-клітин і є привабливою мішенню для імунних захворювань. Було виявлено, що ловастатин пригнічував Kv1.3-струми

залежно від концентрації і напруги, прискорював згасання інактивації струму і негативно зміщував криві стабілізації стану інактивації, не впливаючи на криву активації. Крім того, ловастатин пригнічував притік Ca^{2+} , проліферацію Т-клітин, а також продукцію IL-2. Активність NFAT1 і NF- κB p65/50 також була ослаблена ловастатином. Тому, аналізуючи отримані дані, автори дослідження вважають, що ловастатин реалізує імуномодуючі властивості через новий механізм блокування каналу Kv1.3 [11]. Канал Kv1.3, який став новою мішенню для вивчення патогенезу багатьох аутоімунних захворювань, належить до потенціал-чутливих калієвих каналів (ПЧКК). ПЧКК – це трансмембранні білки, які специфічно пропускають іони калію через мембрану клітини у відповідь на зміну мембранного потенціалу. ПЧКК – це велике сімейство каналів, що включає більше 40 генів у геномі людини, вони контролюють потенціал спокою мембрани в незбудливих клітинах і частоту потенціалу дії в збудливих клітинах, даючи вихід струму калію і реполяризуючи мембрану слідом за деполяризацією [5].

Мутації і дисфункції ПЧКК зазвичай дають про себе знати в збудливих тканинах, таких як мозок, серце, скелетні м'язи, де вони асоційовані з епілепсією, паралічем і аритмією. У незбудливих тканинах, таких як нирки, легені, підшлункова залоза, імунна система, жирова тканина і клітини епітелію, ПЧКК беруть участь у регуляції потенціалу спокою

мембрани і впливають на різні процеси від секреції до проліферації клітин [7]. Канал Kv1.3 регулює потенціал спокою мембрани і забезпечує стійку рушійну силу для притоку Ca^{2+} через Ca^{2+} -реакційно активований Ca^{2+} (CRAC) канал в Т-клітинах. Притік Ca^{2+} може активувати Ca^{2+} -залежний шлях трансдукції сигналу, а потім індукує активацію, проліферацію і секрецію IL-2 Т-клітинами. Блокування каналу Kv1.3 може перешкоджати притоку Ca^{2+} і Ca^{2+} -модифікованого сигналу, а потім пригнічувати активацію Т-клітин [2, 18]. Відповідно, використання блокувальників Kv1.3 каналів, таких як ловастатин, є обґрунтованим для медикаментозної корекції широкого переліку захворювань, опосередкованих Т-клітинами.

Висновки

- Застосування ловастатину у комплексній терапії урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, достовірно знижує концентрацію прозапального цитокіну IL-8 в сироватці крові хворих у порівнянні зі стандартною АБТ.
- Одержані дані дають змогу рекомендувати ловастатин до включення у лікувальні схеми для корекції імунологічної реактивності при хронізації процесу та виникненні ускладнень урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Список літератури

1. Мавров Г.І. Роль цитокінів в патогенезі хламідіоза [Текст] / Г.І. Мавров, Г.П. Чинов // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 1. – С. 53–59.
2. 18beta-Glycyrrhetic acid potentially inhibits Kv1.3 potassium channels and T cell activation in human Jurkat T cells [Text] / X.X. Fu, L.L. Du, N. Zhao [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2013. – Vol. 148. – P. 647–654.
3. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis [Text] / S. Sikora, M. Smycz-Kubańska, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // Am.J. Reprod. Immunol. – 2017. – Vol. 77, No. 4. – doi: 10.1111/aji.12622.
4. Bu D.X. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins [Text] / D.X. Bu, G. Griffin, A.H. Lichtman // Curr. Opin. Lipidol. – 2011. – Vol. 22, No. 3. – P. 165–170.
5. Cahalan M.D. The functional network of ion channels in T lymphocytes [Text] / M.D. Cahalan, K.G. Chandy // Immunol. Rev. – 2009. – Vol. 231. – P. 59–87.
6. Cyr61/CCN1 is involved in the pathogenesis of psoriasis vulgaris via promoting IL-8 production by keratinocytes in a JNK/NF- κB pathway [Text] / P. Wu, G. Ma, X. Zhu [et al.] // Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 174. – P. 53–62.
7. Human alpha-defensins are immune-related Kv1.3 channel inhibitors: new support for their roles in adaptive immunity [Text] / Z. Xie, J. Feng, W. Yang [et al.] // FASEB. J. – 2015. – Vol. 29. – P. 4324–4333.
8. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rats by Lovastatin [Text] / R. Stanislaus, A.G. Gilg, A.K. Singh, I. Singh // Neurosci. Lett. – 2002. – Vol. 333, No. 3. – P. 167–170.
9. Kazama I. HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin, lovastatin and simvastatin suppress delayed rectifier K(+) channel currents in murine thymocytes [Text] / I. Kazama, A. Baba, Y. Maruyama // Pharmacol. Rep. – 2014. – Vol. 66, No. 4. – P. 712–717.
10. Khattri S. Statins and autoimmunity [Text] / S. Khattri, G. Zandman-Goddard // Immunol. Res. – 2013. – Vol. 56. – P. 348–357.
11. Lovastatin blocks Kv1.3 channel in human T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties [Text] / N. Zhao, Q. Dong, C. Qian [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – Art. No. 17381. – doi: 10.1038/srep17381.
12. McCarey D.W. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? Arthritis Res. Ther. – 2005;7(2):55–61.
13. Mitchell T.S. Janus kinase inhibitors prevent migration of rheumatoid arthritis neutrophils towards interleukin-8, but do not inhibit priming of the respiratory burst or reactive oxygen species production. Clin. Exp. Immunol. – 2017;189(2):250–258.
14. Cheng S.M., Lai J.H., Yang S.P., et al. Modulation of human T cells signaling transduction by lovastatin. Int. J. Cardiol. – 2010;140:24–33.
15. O'Connell C.M. Chlamydia trachomatis Genital Infections [Text] / C.M. O'Connell, M.E. Ferone // Microb. Cell. – 2016. – Vol. 3, No. 9. – P. 390–403.
16. Pleiotropic effects of statins [Text] / N. Kavalipati, J. Shah, A. Ramakrishnan, H. Vasawala // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 19, No. 5. – P. 554–562.
17. Sarkey J.P. Lovastatin attenuates nerve injury in an animal model of Guillain-Barre syndrome [Text] / J.P. Sarkey, M.P. Richards, E.J. Stubbs // J. Neurochem. – 2007. – Vol. 100. – P. 1265–1277.
18. Schmid S.I. Effect of verapamil on the action of methanethiosulfonate reagents on human voltage-gated Kv1.3 channels: implications for the C-type inactivated state [Text] / S.I. Schmid, S. Grissmer // Br. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 163. – P. 662–674.

References

1. Mavrov GI, Chinov GP. Rol tsitokinov v patogeneze khlamidioza (The role of cytokines in the pathogenesis of chlamydia). Ukr. zhurn. dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2004;1:53–59.
2. Fu XX, Du LL, Zhao N, et al. 18beta-Glycyrrhetic acid potentially inhibits Kv1.3 potassium channels and T cell activation in human Jurkat T cells. J. Ethnopharmacol. 2013;148:647–654.
3. Sikora S, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation. The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. Am. J. Reprod. Immunol. 2017;77:4. doi: 10.1111/aji.12622.
4. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. Curr. Opin. Lipidol. 2011;22(3):165–170.
5. Cahalan MD, Chandy KG. The functional network of ion channels in T lymphocytes. Immunol. Rev. 2009;231:59–87.
6. Wu P, Ma G, Zhu X, et al. Cyr61/CCN1 is involved in the pathogenesis of psoriasis vulgaris via promoting IL-8 production by keratinocytes in a JNK/NF- κB pathway. Clin. Immunol. 2017;174:53–62.
7. Xie Z, Feng J, Yang W, et al. Human alpha-defensins are immune-related Kv1.3 channel inhibitors: new support for their roles in adaptive immunity. FASEB. J. 2015;29:4324–4333.
8. Stanislaus R, Gilg AG, Singh AK, Singh I. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rats by Lovastatin. Neurosci. Lett. 2002;333(3):167–170.
9. Kazama I, Baba A, Maruyama Y. HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin, lovastatin and simvastatin suppress delayed rectifier K(+) channel currents in murine thymocytes. Pharmacol. Rep. 2014;66(4):712–717.
10. Khattri S, Zandman-Goddard G. Statins and autoimmunity. Immunol. Res. 2013;56:348–357.
11. Zhao N, Dong Q, Qian C, et al. Lovastatin blocks Kv1.3 channel in human T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. Sci. Rep. 2015;5:17381. doi: 10.1038/srep17381.
12. McCarey DW, Sattar N, McInnes LB. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? Arthritis Res. Ther. 2005;7(2):55–61.
13. Mitchell TS, Moots RJ, Wright HL. Janus kinase inhibitors prevent migration of rheumatoid arthritis neutrophils towards interleukin-8, but do not inhibit priming of the respiratory burst or reactive oxygen species production. Clin. Exp. Immunol. 2017;189(2):250–258.
14. Cheng SM, Lai JH, Yang SP, et al. Modulation of human T cells signaling transduction by lovastatin. Int. J. Cardiol. 2010;140:24–33.
15. O'Connell CM, Ferone ME. Chlamydia trachomatis Genital Infections. Microb. Cell. 2016;3(9):390–403.
16. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. Indian J. Endocrinol. Metab. 2015;19(5):554–562.
17. Sarkey JP, Richards MP, Stubbs EJ. Lovastatin attenuates nerve injury in an animal model of Guillain-Barre syndrome. J. Neurochem. 2007;100:1265–1277.
18. Schmid SI, Grissmer S. Effect of verapamil on the action of methanethiosulfonate reagents on human voltage-gated Kv1.3 channels: implications for the C-type inactivated state. Br. J. Pharmacol. 2011;163:662–674.
19. Daponte A, Pourmaras S, Deligeorgiou E, et al. Serum interleukin-1 β , interleukin-8 and anti-heat shock 60 Chlamydia trachomatis antibodies as markers of ectopic pregnancy. J. Reprod. Immunol. 2012;93(2):102–108.
20. Singer M, Ouburg S. Effect of cytokine level variations in individuals on the progression and outcome of bacterial urogenital infections – a meta-analysis. Pathog. Dis. 2016;74(2). pii: ftv126.

19. Serum interleukin-1 β , interleukin-8 and anti-heat shock 60 Chlamydia trachomatis antibodies as markers of ectopic pregnancy [Text] / A. Daponte, S. Pourmaras, E. Deligeorgiou [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 93, No. 2. – P. 102–108.
20. Singer M. Effect of cytokine level variations in individuals on the progression and outcome of bacterial urogenital infections – a meta-analysis [Text] / M. Singer, S. Ouburg // Pathog. Dis. – 2016. – Vol. 74, No. 2. – pii: ftt126.
21. Suppression of autoimmune retinal disease by lovastatin does not require Th2 cytokine induction [Text] / R. Harry, M. Gegg, D. Hankey [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, No. 4. – P. 2327–2335.
22. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC [Text] / S. Morikawa, W. Takabe, C. Mataka [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2002. – Vol. 9. – P. 178–183.
23. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection [Text] / C.D. Russell, S.A. Unger, M. Walton, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. – 2017. – Vol. 30, No. 2. – P. 481–502.
24. Workowski K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [Text] / K.A. Workowski, G.A. Bolan, Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Recomm. Rep. – 2015. – Vol. 64 (RR-03). – P. 1–137.

21. Harry R, Gegg M, Hankey D, et al. Suppression of autoimmune retinal disease by lovastatin does not require Th2 cytokine induction. J. Immunol. 2005;174(4):2327–2335.
22. Morikawa S, Takabe W, Mataka C, et al. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. J. Atheroscler. Thromb. 2002;9:178–183.
23. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. Clin. Microbiol. Rev. 2017;30(2):481–502.
24. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm. Rep. 2015;64. RR-03:1–137.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *C. TRACHOMATIS*, *M. GENITALIUM*, *U. UREALYTICUM*

М.Р. Анфилова

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Резюме

Цель работы: оценить иммуномодулирующий эффект статинов в процессе комплексной терапии урогенитальных инфекций, ассоциированных с *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, путем определения динамики уровня основного провоспалительного цитокина – IL-8 в сыворотке крови пациентов. Исследуемую группу составили 63 пациента (34 женщины и 29 мужчин), в возрасте от 20 до 44 лет. Концентрация IL-8 в сыворотке крови определялась с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных коммерческих тест-систем фирмы IBL–International GmbH (Германия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Выводы: применение ловастатина в комплексной терапии урогенитальных инфекций, вызванных *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, достоверно снижает концентрацию провоспалительного цитокина IL-8 в сыворотке крови больных по сравнению со стандартной антибактериальной терапией. Это позволяет рекомендовать его к включению в лечебные схемы для коррекции иммунологической реактивности при хронизации процесса и возникновении осложнений урогенитальных инфекций, вызванных *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, микоплазмоз, иммунопатогенез, IL-8, плеiotропный эффект, иммуномодуляция, статины.

IMMUNOMODULATORY THERAPY WITH STATINS IN THE COMPLEX TREATMENT OF UROGENITAL INFECTIONS CAUSED BY *C. TRACHOMATIS*, *M. GENITALIUM*, *U. UREALYTICUM*

M. R. Anfilova

Vinnitsia National Medical University named after N. Pirogov

Abstract

The objective: to evaluate the immunomodulating effect of statins in the complex therapy of urogenital infections associated with *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* by determining the dynamics of the main pro-inflammatory cytokines – IL-8 in the blood serum of patients. The study group consisted of 63 patients (34 women and 29 men, from 20 to 44 years old). The serum concentration of IL-8 was determined by enzyme immunoassay using standard commercial test systems from IBL–International GmbH (Germany), in accordance with the manufacturer's recommendations.

Conclusions: the use of lovastatin in the complex therapy of urogenital infections caused by *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* significantly reduces the concentration of proinflammatory cytokine IL-8 in the serum of patients compared with standard antibiotic therapy. This allows us to recommend it for inclusion in treatment regimens to correct immunological reactivity during the process chronicization and the occurrence of complications of urogenital infections caused by *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Key words: urogenital chlamydia, mycoplasmosis, immunopathogenesis, IL-8, pleiotropic effect, immunomodulation, statins.

Відомості про автора:

Анфілова Марина Родіонівна – канд. мед. наук, доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; e-mail: m_anfilova@ukr.net

Топический метронидазол в лечении розацеа

Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме

Цель: изучить эффективность различных вариантов применения крема метронидазола 1% (Розамет) в составе комплексной терапии больных розацеа. Под наблюдением находились 40 пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа. Розамет назначали в виде монотерапии при легкой степени тяжести или в составе комбинированной терапии при средней степени тяжести. Эффективность терапии изучали на основании динамики шкалы диагностической оценки розацеа и частоты рецидивов дерматоза. Показана высокая эффективность (22,5% — клиническое излечение, 62,5% — значительное улучшение) использования крема Розамет 2 раза в день в течение 8 нед. Продолжение наружной терапии кремом 1 раз в день в течение 8 нед способствовало регрессу клинических проявлений, уменьшению в 4 раза количества рецидивов.

Выводы. Топический метронидазол 1% (крем Розамет) является препаратом выбора в наружном лечении папуло-пустулезного подтипа розацеа. Применение крема Розамет возможно в качестве длительной поддерживающей терапии розацеа.

Ключевые слова: розацеа, патогенез, лечение, метронидазол 1% крем, Розамет, эффективность.

Введение

Розацеа — мультифакторное хроническое рецидивирующее заболевание кожи, поражающее преимущественно центральную часть лица, характеризуется стадийностью клинических проявлений, прогрессивным течением. Среди европейцев розацеа страдают от 1,5 до 10% населения, в США — более 15 млн [4, 10, 20]. Следует учитывать, что распространенность заболевания имеет прямую корреляцию с его ранней диагностикой.

В структуре дерматологической патологии розацеа составляет от 2 до 8%, чаще всего пациенты обращаются при наличии персистирующей эритемы, телеангиэктазий, папул и пустул, а также более тяжелых вариантов болезни. В структуре акнеподобных дерматозов розацеа имеет наибольший удельный вес (36%) [4]. У 6–50% больных розацеа регистрируется поражение органа зрения (блефарит, конъюнктивит, халязион, ирит, иридоциклит, кератит). Розацеа оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, сравнимое с таковым при тяжелых формах акне [1, 8, 18].

Розацеа относится к дерматозам среднего возраста, первые признаки заболевания могут отмечаться в 25–35 лет, достигая максимальной выраженности к 40–50 годам. Традиционно считается, что заболевание в 2–4 раза чаще и раньше возникает у женщин.

Однако тяжелые стадии, такие как фимы, характерны в большей степени для мужчин в связи с более реактивным течением, запускающим пролиферативные процессы [5, 11].

Согласно современным представлениям, розацеа — это полиэтиологический дерматоз с участием в развитии универсальных патологических реакций и факторов: конституциональная ангиопатия, изменения в соединительной ткани дермы, микроорганизмы, дисфункция пищеварительного тракта, оксидативный стресс и проч. [7, 8, 23]. Установлено множество факторов, повышающих риск развития розацеа (возраст, фототип кожи, воздействие УФ-излучения, стрессы, длительное пребывание в условиях высоких и низких температур, острая и горячая пища, косметика, физические упражнения и др.) [12, 17]. Продолжаются дискуссии о том, чем являются варианты заболевания: различными фенотипами или же стадиями в рамках единого патологического прогрессирования.

В патогенезе розацеа сегодня выделяют следующие ключевые звенья: нарушения в функционировании врожденных иммунных реакций, опосредованных активацией TLR (Toll-like receptors), патология сосудов кожи лица и расстройства кожного барьера (увеличение трансэпидермальной потери влаги, низкий уровень влажности рогового слоя) [4, 7, 11, 15].

Результаты современных исследований предполагают участие кератиноцитов, гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток, макрофагов, мастоцитов, фибробластов, Th1/Th17-клеток, продуцирующих антитела В-клеток и нейронов в патобиологии розацеа [12].

Наиболее важными представителями семейства сигнальных паттерн-распознающих рецепторов, присутствующих на поверхности кератиноцитов, а также макрофагов дермы, являются TLR. Специфическое взаимодействие TLR с их лигандами активирует сигнальные пути адапторных белков, протеинкиназ, транскрипционных факторов, воздействуя на экспрессию генов провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -12), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона- γ (INF- γ) и ряда других, инициирующих развитие воспалительного процесса [3, 22].

Ключевую роль в кожном воспалительном процессе при розацеа играют TLR2: они вызывают синтез молекул калликреина, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода, окиси азота, цитокинов и хемокинов, изменяющих структуру сосудов, способствующих дегенерации коллагена, вызывающих клеточную инфильтрацию и воспаление [12]. TLR2 могут активироваться физическими факторами (УФ-излучением, высокими и низкими температурами), нейропептидами при стрессе. Воздействие указанных факторов на TLR кожи здоровых людей приводит к контролируемому повышению уровня цитокинов и веществ с антимикробной активностью (кателицидинов, дефензинов). Установлено, что дисфункция кателицидинов может быть одним из центральных звеньев патогенеза дерматоза, некоторые типы кателицидина обладают вазоактивными и провоспалительными свойствами [23, 24]. В настоящее время ряд исследователей указывают на значительную роль кателицидина LL-37 в развитии розацеа. Показано, что стимулирующее действие на продукцию этого пептида оказывает УФ-излучение, которое является одним из ведущих провоцирующих факторов.

Одним из триггеров активации TLR2 является хитин клещей *Demodex folliculorum*, обнаружение которых прямо пропорционально коррелирует с воспалением на коже. Клещ-железница в процессе жизнедеятельности нарушает эпителиальный барьер, проникает в дерму и стимулирует TLR. Сальные железы больных папуло-пустулезной розацеа продуцируют кожное сало с измененным профилем жирных кислот, что в свою очередь способствует развитию клещей [15]. Кроме того, антигенные белки, ассоциированные с *Bacillus oleronius*, находящейся в клеще *D. folliculorum*, рост бактерий *Streptococcus* и *Staphylococcus* могут стимулировать воспалительный ответ у пациентов с папуло-пустулезной розацеа.

Таким образом, клещи *Demodex* могут быть причиной развития или обострения розацеа посредством

различных механизмов: блокада волосяных фолликулов, секреция ферментов (протеазы), повреждение эпидермального барьера и запуск иммунных реакций [11]. Возможно, при розацеа существует параллель между пролиферацией клещей рода *Demodex* и сниженной цитотоксической активностью CD8+-Т-клеток, в то время как измененный Th1/Th17-ответ имеет важное значение в развитии воспаления [22].

Существенная роль в патогенезе розацеа отводится нарушению регуляции кровотока по лицевой вене, изменению тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи в зоне иннервации тройничного нерва, что является следствием воздействия ряда экзогенных (инсоляция, воздействие высоких и низких температур) и эндогенных факторов (патология эндокринной системы, системы гемостаза, желудочно-кишечного тракта и др.) [7]. Широко обсуждается роль вазоактивных пептидов (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и медиаторов (пентагастрин, вазоактивный кишечный пептид, эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция Р) в механизме возникновения розацеа [4, 22].

Лечение больных розацеа представляет трудную задачу, так как многие аспекты этиологии и патогенеза заболевания остаются неясными, отсутствуют эффективные терапевтические методы, которые приводят к длительной ремиссии и клиническому выздоровлению [5, 8, 17]. Многочисленные способы лечения розацеа определяются разнообразием этиологических и патогенетических факторов, подтипом, вариантом дерматоза. Лечение предусматривает уменьшение воспалительных явлений, устранение предрасполагающих и провоцирующих факторов, коррекцию различных соматических нарушений, соблюдение диеты, фотопroteкцию. Современные варианты лечения розацеа учитывают основные патогенетические мишени и предполагаемые молекулярные механизмы [18, 22].

Самым простым для лечения некоторые авторы считают папуло-пустулезный подтип в связи с хорошим ответом на системные и топические препараты (антибиотики, метронидазол), в то время как эритематозно-телеангиэктатический, наоборот, более резистентный к традиционной терапии [24]. Хорошие результаты получены при применении импульсных лазеров на красителях с длиной волны 585 и 595 нм, интенсивного импульсного света в лечении персистирующей эритемы и телеангиэктазий [14].

Несомненно, розацеа относится к заболеваниям, течение которых в большинстве случаев можно контролировать. При лечении добиваются следующих целей: облегчение симптомов заболевания (уменьшение гиперемии лица, количества папул и пустул), предотвращение прогрессирования, достижение длительной ремиссии, профилактика обострений, устранение косметического дефекта, улучшение качества жизни пациента [8].

Среди системных препаратов при розацеа широко применяются антибиотики тетрациклинового ряда и макролиды, которые регулируют воспалительный ответ путем угнетения продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF), а также активных форм кислорода [9, 23]. Показана эффективность комбинированной терапии с использованием противовоспалительных доз доксициклина и топического метронидазола или азелаиновой кислоты для лечения больных с папуло-пустулезным подтипом розацеа [18].

В отечественной дерматологии метронидазол и другие препараты нитроимидазола широко назначаются в терапии розацеа, в редких случаях прием препарата ассоциирован с эпилептиформными припадками, энцефалопатией, сенсорной нейропатией и другими нежелательными эффектами, сенсбилизирующим действием при употреблении алкоголя [14]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) применение этих препаратов внутрь для лечения розацеа не санкционировало, тогда как одобрило топические препараты метронидазола (0,75 и 1% лосьон, крем, гель), а также азелаиновую кислоту (15% гель и 20% лосьон) и сульфацетамид натрия (10%) с добавлением серы (5%) (крем, мазь, лосьон), бримонидин (0,33% гель), ивермектин (1% крем). Эффективность топических препаратов подтверждена рандомизированными клиническими испытаниями [17, 21, 24].

Согласно рекомендациям консенсуса Американского общества акне и розацеа и Глобального розацеа-консенсуса (2013), препаратами первой линии в лечении папуло-пустулезной розацеа легкой и умеренной степени тяжести (или центрофациальной эритемы с воспалительными высыпаниями) являются топические метронидазол, азелаиновая кислота [9, 20]. При легкой степени розацеа рекомендуется использовать эти препараты в виде монотерапии, в случае умеренного или тяжелого течения лечение дополняют приемом внутрь антибиотиков или изотретиноина.

В последние годы накоплен успешный опыт применения крема Розамет (Jadran, Хорватия) в лечении папуло-пустулезного подтипа в течение 3–8 нед.

Цель исследования – изучить эффективность различных вариантов применения крема Розамет в составе комплексной терапии больных папуло-пустулезным подтипом розацеа.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 40 пациентов в возрасте от 31 до 48 лет (26 женщин и 14 мужчин), имеющих папуло-пустулезный подтип розацеа, осложненный демодекозом в 27 случаях (*D. folliculorum* подтвержден лабораторно). Клиническая картина характеризовалась наличием изолированных или сгруппированных папул и пустул на фоне стойкой эритемы, телеангиэктазий на коже щек, подбородка

и лба. Легкую степень тяжести дерматоза (менее 10 папул и/или папуло-пустул, легкая центрофациальная эритема) имели 17 больных, среднюю степень (10–19 папул и/или папуло-пустул, умеренная центрофациальная эритема) – 23 пациента.

Большинство больных жаловались на зуд, жжение, сухость кожи. Длительность заболевания в среднем составляла от 1,5 до 8 лет. Ведущими факторами, провоцирующими обострения, были психоэмоциональные стрессы, инсоляция, тепловые процедуры, применение косметических средств. Большинство пациентов ранее получали амбулаторное лечение. У больных выявлены следующие сопутствующие заболевания: вегетососудистая дистония, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, болезни сердечно-сосудистой системы.

Для оценки дерматологического статуса больных до лечения, через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 мес от начала лечения применялась шкала диагностической оценки розацеа (ШДОР) [1]. Данная шкала включает качественную оценку выраженности эритемы: 0 – ощутимой эритемы нет; 1 – слабая (легкая); 2 – умеренно выраженная; 3 – тяжелая (сильная); определение количества папул и пустул: 0 – менее 10; 1 – от 11 до 20; 2 – от 21 до 30; 3 – более 30; наличие телеангиэктазий: 0 – отсутствуют; 1 – занимают менее 10% лица; 2 – от 11 до 30%; 3 – более 30%. Также оценивали второстепенные признаки: сухость кожи и наличие шелушения: 0 – сухость отсутствует; 1 – слабая; 2 – умеренная, с незначительным шелушением; 3 – сильная, с выраженным шелушением; субъективные ощущения (чувство жжения и покалывания кожи); наличие отека лица: 0 – отсутствует; 1 – слабый; 2 – умеренный; 3 – сильный. У пациентов с розацеа легкой степени тяжести показатель ШДОР составил ($6,4 \pm 1,3$) балла, средней степени тяжести – ($10,5 \pm 1,7$) балла.

Терапия больных розацеа легкой степени тяжести включала применение крема Розамет 2 раза в день в течение 8 нед, умеренной степени тяжести – антибактериальные средства (доксициклин), препараты веноотонизирующего и ангиопротекторного действия, назначаемые в течение 1,5 мес, крем Розамет 2 раза в день в течение 8 нед. Далее пациенты были разделены на две группы с целью наблюдения и сравнения динамики процесса в случае продолжения наружного лечения и отмены. Больные 1-й группы ($n = 21$, легкая степень тяжести у 9, средняя – 12) продолжали применять Розамет 1 раз в день в течение 8 нед. Пациенты 2-й группы ($n = 19$, легкая степень тяжести у 8, средняя – 11) лечение не получали, находились под наблюдением.

Терапевтический эффект оценивали на основании динамики разрешения клинических симптомов и субъективных ощущений больных по ШДОР. Клиническую эффективность терапии оценивали с помощью следующих критериев: клиническое выздоровление – разрешение очагов поражения в виде полного отсутствия эритемы, телеангиэктазий, папулезных и пустулезных высыпаний; значительное улучшение – отсутствие

новых высыпаний, регресс телеангиэктазий и папулезных высыпаний более чем на 50%; улучшение – изменение указанных клинических критериев менее чем на 50%; без эффекта – кожные проявления после лечения остались неизменными.

Полученные данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows 5.5. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали величину $p < 0,05$, где p – уровень статистической значимости.

Результаты и их обсуждение

Комплексная терапия больных папуло-пустулезным подтипом розацеа в течение 2 мес обусловила клиническое выздоровление у 9 (22,5%), значительное улучшение – у 25 (62,5%), улучшение – у 6 (15,0%) пациентов, показатель ШДОР составил $(2,7 \pm 0,4)$, $(3,8 \pm 0,6)$ и $(5,2 \pm 0,7)$ балла соответственно.

Динамика кожного процесса – объективных и субъективных проявлений болезни (количество воспалительных элементов, телеангиэктазии, отек, эритема, жжение, сухость) – под влиянием терапии отражена в таблице 1. Существенное снижение показателя ШДОР происходило на протяжении первых 2 мес терапии в 1- и 2-й группах больных. Регресс или уменьшение количества папул и/или пустул, эритемы, отека отмечен у большинства пациентов к концу 8-й недели терапии, сохранялись телеангиэктазии и легкая эритема лица, единичные папулы, покалывание кожи (рис. 1).

Обращает внимание достаточно быстрый клинический эффект: первые симптомы улучшения наблюдались к концу первой недели терапии в виде снижения интенсивности эритемы, отечности и зуда кожи, к 12–14-му дню происходило уменьшение количества и размеров папуло-пустулезных высыпаний. Наибольшая выраженность клинического эффекта достигалась к 28–30-му дню терапии, и к концу 2-го месяца у 25 больных оставались телеангиэктазии, единичные папулы, у 6 пациентов – папуло-пустулезные высыпания (менее 10), телеангиэктазии, жжение кожи.

Дальнейшее наблюдение за больными розацеа позволило выявить динамику клинических проявлений

дерматоза при продолжении наружной терапии (2 мес) и отсутствии лечения (см. табл. 1). У пациентов 1-й группы к концу 4-го месяца терапии оставались телеангиэктазии, сухость, периодическое покалывание кожи. Еще через 2 мес наблюдения у больных этой группы не выявлено явных признаков прогрессирования, но показатель ШДОР достоверно увеличился. Пациенты 2-й группы, закончившие лечение, жаловались на усиление эритемы, появление новых единичных папул и/или пустул уже через 1 мес после отмены терапии, постепенное ухудшение процесса каждый месяц и развитие через 4 мес клинической картины, требовавшей повторного лечения (ШДОР – $7,5 \pm 0,9$ балла).

У пациентов обеих групп проанализировано течение дерматоза после окончания терапии (табл. 2).

Таблица 1 Динамика клинических проявлений розацеа в процессе комплексной терапии больных 1-й и 2-й групп в различные сроки наблюдения ($M \pm m$)			
Сроки наблюдения	ШДОР, баллы		p
	1-я группа, n = 21	2-я группа, n = 19	
До лечения	$8,5 \pm 0,9$	$8,3 \pm 0,9$	$> 0,05$
В процессе лечения / наблюдения через:			
1 мес	$6,7 \pm 0,0$	$6,6 \pm 0,9$	$> 0,05$
2 мес	$3,9 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,6$	$> 0,05$
3 мес	$3,0 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,7$	$> 0,05$
4 мес	$1,9 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,7$	$> 0,01$
5 мес	$2,2 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,8$	$> 0,01$
6 мес	$2,5 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,9$	$> 0,01$

Примечание: p – достоверность отличий между показателями в группах больных.

Таблица 2 Частота рецидивов у больных розацеа обеих групп после терапии					
Больные розацеа	Степень тяжести	Рецидивы (количество) в периоды наблюдения			
		3 мес	4 мес	5 мес	6 мес
1-я группа, n = 21	Легкая, n = 9 Средняя, n = 12	–	–	–	2
2-я группа, n = 19	Легкая, n = 8 Средняя, n = 11	–	1	1	2



Рис. 1. Больная розацеа (папуло-пустулезный подтип, средняя степень тяжести) до лечения (слева) и через 8 нед лечения (справа)

У больных розацеа 1-й группы, получавших наружную терапию в виде крема Розамет в течение 4 мес, через 2 мес дерматоз рецидивировал только у двух (9,5%) больных со средней степенью тяжести, тогда как во 2-й группе через 1 мес после отмены терапии произошел рецидив у пациента со средней степенью тяжести, через 2 мес рецидивы зарегистрированы у 2 пациентов, к концу периода наблюдения – еще у 5 больных, в целом – в 8 (42,1%) случаях (у 3 больных с легкой степенью тяжести и 5 – средней степенью тяжести дерматоза).

В связи с наличием или формированием чувствительной кожи у больных розацеа значимым является применение «легких» по текстуре кремовых основ наружных лекарственных форм, так как жирные и масляные основы ухудшают течение, вызывают эстетически неприемлемый блеск кожи лица. Именно такая гидрофильная основа используется в препарате Розамет – 1% метронидазол в виде крема. Следует отметить, что переносимость препарата Розамет была хорошей, только 4 пациента отмечали незначительное жжение, слабый зуд, незначительное усиление эритемы в начале лечения, при этом явления разрешились самостоятельно на 4–6-й день применения крема. В дальнейшем пациенты хорошо переносили препарат даже при длительном применении. Больные отмечали отсутствие запаха, удобство применения, приятную текстуру препарата, возможность нанесения тональных средств и декоративной косметики женщинами после использования лечебного крема, значительное улучшение настроения по мере разрешения элементов на лице.

На сегодняшний день ни один метод терапии не гарантирует полного излечения от розацеа. Тем не менее, длительное назначение топических препаратов или новых средств могут обеспечивать значительное улучшение состояния, не достигнутое ранее.

Наиболее эффективными в лечении папуло-пустулезной розацеа, согласно данным Кокрановского обзора 2015 г. (оценка результатов рандомизированных контролируемых испытаний), оказались топические препараты метронидазола и азелаиновой кислоты, топический ивермектин [13, 18]. Новый препарат ивермектин обладает противовоспалительным и противоклещевым действием, эффективен при папуло-пустулезном подтипе, в Украине в настоящее время отсутствует. Топические метронидазол и азелаиновая кислота эффективны, безопасны, имеют благоприятное соотношение стоимость/эффективность, в равной степени способствуют уменьшению воспалительных явлений (эритема, количество папул и/или пустул). Тем не менее, побочные эффекты в группе пациентов, применявших метронидазол, встречались реже [18, 21].

Впервые возможность применения топического метронидазола при лечении больных розацеа показана в 1980-е годы. В ряде исследований доказана

эффективность использования метронидазола (крем или гель) в течение 6–10 нед [2, 24]. В 2006 г. при сравнении эффективности крема, геля и лосьона метронидазола 0,75% и 1% один или два раза в день в течение 8–16 нед не выявлено существенных различий при использовании различных форм препарата [24]. Нежелательные эффекты развиваются редко и включают сухость кожи, раздражение, зуд.

Метронидазол является антипротозойным средством, воздействующим на *D. folliculorum*. Большую роль оказывает также бактериостатический эффект, механизм которого связан с нарушением структуры ДНК и блокированием синтеза нуклеиновых кислот чувствительных микроорганизмов, в том числе облигатных анаэробных бактерий (грамотрицательные анаэробные палочки, *Helicobacter pylori* и др.). Особенно важным при местном применении метронидазола является дополнительный противовоспалительный эффект, достигаемый за счет снижения продукции реактивных форм кислорода, медиаторов воспаления при подавлении активности нейтрофилов комплексом, образуемым метронидазолом при совместном действии с ненасыщенными жирными кислотами кожи [2, 16, 19].

Применение крема Розамет, содержащего 1% метронидазола, в лечении папуло-пустулезного подтипа розацеа в течение 8 нед обусловило в 100% случаев положительный результат (85% случаев – клиническое излечение и значительное улучшение, 15% – улучшение). Показатель ШДОР за 2 мес терапии уменьшился у всех пациентов в 2,3 раза. У больных 1-й группы, продолживших наружное лечение, то есть за 4 мес средний балл понизился более значимо – в 4,4 раза относительно такового до лечения. Во 2-й группе больных, прекративших лечение, ШДОР через 2 мес увеличился в 1,4 раза, через 4 мес – в 2,1 раза по сравнению с показателем у больных после лечения.

Наружная терапия кремом Розамет обуславливает регресс папуло-пустулезных высыпаний и, вероятно, способствует уменьшению отека и эритемы за счет влияния на медиаторы воспаления, единственной остаточной эритемой является расширение кровеносных сосудов (телеангиэктазии). Однако, если контроль над эритемой сохраняется, развитие дальнейших телеангиэктазий может быть подавлено. Длительные ремиссии в конечном итоге уменьшают эритему до исходного уровня. Предполагают, что «новое» воспаление, папулы и пустулы усиливают эритему и отек и таким образом запускают порочный круг, ведущий к рецидиву дерматоза.

Применение стандартной фармакотерапии розацеа позволяет достичь улучшения клинических проявлений болезни и добиться клинической ремиссии процесса, но часто вскоре наступают рецидивы и прогрессирование дерматоза. К сожалению, долгосрочные подходы к поддержанию контроля над

розацеа недостаточно отражены в литературе по ведению больных, при этом оценке наружной поддерживающей терапии посвящены лишь несколько исследований [19]. Наш опыт свидетельствует, что продолжение наружной терапии еще в течение 8 нед (в целом 16 нед лечения) способствует уменьшению частоты рецидивов. После окончания лечения у 10 (25,0%) больных развились рецидивы, при этом в 4 раза реже в 1-й группе (5,0%), чем во 2-й группе (20,0%).

В профилактике рецидивов и долгосрочном контроле розацеа значимая роль отводится также избеганию триггеров или уменьшению их воздействия, в частности ультрафиолетового излучения, стрессов, алкоголя, резких перепадов температур, соблюдению диеты. Симптомом комплекс чувствительной кожи у больных требует необходимого и соответствующего

ухода. Для ухода за кожей пациентам рекомендованы специально разработанные линии космецевтических продуктов.

Выводы

Топический метронидазол 1% (крем Розамет) является препаратом выбора в наружном лечении папуло-пустулезного подтипа розацеа, что подтверждают данные о высокой эффективности (85% клиническое излечение и значительное улучшение) и хорошей переносимости препарата. При легкой степени тяжести рекомендуется применение крема в виде монотерапии, при средней степени тяжести – в составе комбинированной терапии в течение 8 нед. Применение 1% крема Розамет возможно в качестве поддерживающей длительной терапии розацеа (не менее 8 нед).

Список литературы

1. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адашкевич. – М.: Медицинская книга, 2004. – 164 с.
2. Давыдова И.Б. Топическое применение 1% крема розамет в комплексном лечении патологии кожи лица / И.Б. Давыдова, М.А. Королева, Н.А. Чхатвал // Клини. дерматол. венерол. – 2009. – № 4. – С. 69–71.
3. Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии / О.Р. Катунина // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 2. – С. 18–25.
4. Кубанова А.А. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений / А.А. Кубанова, Ю.Б. Махакова // Вестн. дерматол. венерол. – 2015. – № 3. – С. 36–45.
5. Кутасевич Я.Ф. Опыт топического применения метронидазола для комплексного лечения больных розацеа / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2015. – № 3 (58). – С. 59–62.
6. Молочков А.В. Метронидазол в наружном лечении розацеа / А.В. Молочков, Г. Овсянникова // Клини. дерматол. венерол. – 2010. – № 2. – С. 82–84.
7. Самоделькина К.А. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа // К.А. Самоделькина, Н.Г. Короткий // Клини. дерматол. венерол. – 2012. – № 2. – С. 4–8.
8. Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении / В.Р. Хайрутдинов // Эффект. фармакотер. – 2014. – № 3. – С. 32–37.
9. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea / Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R. et al. // Cutis. – 2014. – Vol. 93, № 1. – P. 134–138.
10. Eckel R. Rosacea: the strawberry fields of dermatology / R. Eckel // Prime J. – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 60–62.
11. Forton F.M. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link / F.M. Forton // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 19–28.
12. Holmes A.D. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation, and new therapeutics / A.D. Holmes, M. Steinfeld // Exp. Dermatol. – 2016. – DOI: 10.1111/exd.13143.
13. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev. / E.J. van Zuuren, Z. Fedorowicz, B. Carter et al. // 2015 Apr 28; 4: CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262. Pub 5.
14. Korting H.C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea / H.C. Korting, C. Schöllmann // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. – Vol. 23, № 8. – P. 876–882.
15. Lacey N. Demodex mites – commensals, parasites or mutualistic organisms? / N. Lacey, D. N. Raghallaigh, S.F. Powell // Dermatol. – 2011. – Vol. 222, № 2. – P. 128–130.
16. Miyachi Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: Implications for rosacea management / Y. Miyachi // Adv. Therapy. – 2001. – Vol. 18, № 6. – P. 237–243.
17. Oge L.K. Rosacea: diagnosis and treatment / L.K. Oge, H.L. Muncie, A.R. Phillips-Savoy // Am. Fam. Physician. – 2015. – Vol. 92, № 3. – P. 187–196.
18. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group / B.E. Elewski, Z. Draelos, B. Dréno et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 188–200.
19. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea / M.V. Dahl, H.I. Katz, G.G. Krueger et al. // Arch Dermatol. – 1998. – Vol. 134, № 6. – P. 679–683.
20. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel / J. Tan, L. Almeida, A. Bewley et al. // Brit. J. Dermatol. – 2017. – Vol. 176, № 2. – P. 465–471.
21. Wolf J.E. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea / J.E. Wolf, N. Kerrouche, S. Arsonnaud // Cutis. – 2006. – Vol. 77, 4 suppl. – P. 3–11.
22. Woo Y.U. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition / Y.U. Woo, J.H. Lim, D.H. Cho, H.J. Park // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 1562–1568.
23. Yamasaki K. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity / K. Yamasaki, R.L. Gallo // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 12–15.
24. Yoo J. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? / J. Yoo, D.C. Reid, A.B. Kimball // J. Drugs Dermatol. – 2006. – Vol. 5, № 4. – P. 317–319.

References

1. Adaskevich V.P. Diagnosticheskiye indeksy v dermatologii (Diagnostic indexes are in dermatology). Moscow: Meditsinskaya kniga, 2004. 164 p.
2. Davydova IB, Koroleva MA, Chkhatal NA. Topicheskoye primeneniye 1% krem a rozamet v kompleksnom lechenii patologii kozhi litsa (Topical application of a 1% cream of Rozamet in the holiatry of pathology of facial skin). Klin. dermatol. venerol. 2009;4:69–71.
3. Katunina OR. Funktsii Toll-podobnykh retseptorov kak komponenta vrozhdennogo immuniteta i ikh uchastiye v patogeneze dermatozov razlichnoy etiologii (Functions of Toll- of similar receptors as a component of innate immunity and their participating are in pathogeny of dermatosis of different etiology). Vestn. dermatol. venerol. 2011;2:18–25.
4. Kubanova AA, Makhakova Yu B. Rozatsea: rasprostranennost', patogenez, osobennosti klinicheskikh proyavleniy (Rosacea: prevalence, pathogeny, features of clinical displays) Vestn. dermatol. venerol. 2015;3:36–45.
5. Kutasevich YaF, Mashtakova IA. Opyt topicheskogo primeneniya metronidazola dlya kompleksnogo lecheniya bol'nykh rozatseya (Experience of topical application of metronidazole for the holiatry of patients of rosacea). Ukr. zhurn. dermatol., venerol., kosmetol. 2015;3(58):59–62.
6. Molochkov AV, Ovsyannikova G. Metronidazol v naruzhnom lechenii rozatsea (Metronidazolium is in outward treatment of rosacea). Klin. dermatol. venerol. 2010;2:82–84.
7. Samodelkina KA, Korotkiy NG. Sovremennyye kontseptsii etiologii i patogeneza rozatsea (Modern conceptions of etiology and pathogeny of rosacea). Klin. dermatol. venerol. 2012;2:4–8.
8. Khayrutdinov VR. Rosacea: modern ideas about pathogenesis, clinical picture and treatment (Rosacea: modern ideas about pathogeny, clinical presentation and treatment). Effect. Pharmacotherapist. 2014;3:32–37.
9. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. Cutis. 2014;93(1):134–138.
10. Eckel R. Rosacea: the strawberry fields of dermatology. Prime J. 2014;4(4):60–62.
11. Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012;26(1):19–28.
12. Holmes AD, Steinfeld M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation, and new therapeutics. Exp. Dermatol. 2016. – DOI: 10.1111/exd.13143.
13. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4: CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262. Pub 5.
14. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009;23(8):876–882.
15. Lacey N, Raghallaigh DN, Powell SF. Demodex mites – commensals, parasites or mutualistic organisms? Dermatol. 2011;222(2):128–130.
16. Miyachi Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: Implications for rosacea management. Adv. Therapy. 2001;18(6):237–243.
17. Oge LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: diagnosis and treatment. Am. Fam. Physician. 2015;92(3):187–196.
18. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, et al. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011;25(2):188–200.
19. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Arch Dermatol. 1998;134(6):679–683.
20. Tan J, Almeida L, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Brit. J. Dermatol. 2017;176(2):465–471.
21. Wolf JE, Kerrouche N, Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. Cutis. 2006;77(4):3–11.
22. Woo YU, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. Int. J. Mol. Sci. 2016;17(9):1562–1568.
23. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2011;15(1):12–15.
24. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? J. Drugs Dermatol. 2006;5(4):317–319.

ТОПІЧНИЙ МЕТРОНІДАЗОЛ У ЛІКУВАННІ РОЗАЦЕА**Л.А. Болотна***Харківська медична академія післядипломної освіти***Резюме**

Мета: вивчити ефективність різних варіантів застосування крему метронідазолу 1% (Розамет) в складі комплексної терапії хворих на розацеа. Під наглядом перебувало 40 пацієнтів з папуло-пустульозним підтипом розацеа. Розамет призначали у вигляді монотерапії при легкому ступені тяжкості або в складі комбінованої терапії при середньому ступені тяжкості. Ефективність терапії вивчали на підставі динаміки шкали діагностичної оцінки розацеа і частоти рецидивів дерматозу. Показано високу ефективність (22,5% — клінічне вилікування, 62,5% — значне поліпшення) використання крему Розамет двічі на день протягом 8 тиж. Продовження зовнішньої терапії кремом 1 раз на день протягом 8 тиж сприяло регресу клінічних проявів, зменшенню кількості рецидивів у 4 рази.

Висновки. Топічний метронідазол 1% (крем Розамет) є препаратом вибору в зовнішній терапії папуло-пустульозного підтипу розацеа. Застосування крему Розамет можливо для тривалої підтримувальної терапії розацеа.

Ключові слова: розацеа, патогенез, лікування, метронідазол 1% крем, Розамет, ефективність.

TOPICAL METRONIDAZOLE IN THE TREATMENT OF ROSACEA**L.A. Bolotna***Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education***Abstract**

The objective: to study the effectiveness of various options for the use of metronidazole cream 1% (Rozamet) in the complex therapy of patients with rosacea. 40 patients with papulo-pustular rosacea subtype were under observation. Rozamet was prescribed in the form of monotherapy with mild severity or as part of combination therapy at moderate severity. The effectiveness of therapy was studied based on the dynamics of the scale of the diagnostic evaluation of rosacea and the frequency of relapses of dermatosis. High efficacy (22.5% clinical cure, 62.5% significant improvement) of Rozamet cream 2 times a day for 8 weeks is shown. Continuation of external cream therapy once a day for 8 weeks contributed to the regress of clinical manifestations, reducing the number of relapses by 4 times.

Conclusions. Topical metronidazole 1% (Rozamet cream) is the drug of choice in the external treatment of the papulopustular subtype of rosacea. The use of Rozamet cream is possible as a long-term maintenance therapy for rosacea.

Key words: rosacea, pathogenesis, treatment, metronidazole 1% cream, Rozamet, efficacy.

Сведения об авторе:

Болотная Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования.

Перспективи вивчення впливу метаболічного синдрому на виникнення та перебіг гніздової алопеції

С.В. Возіанова, І.І. Горда

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

Актуальність вивчення проблеми гніздової алопеції (ГА) зумовлена високим поширенням і неукліним ростом захворюваності. Відсутність чіткості в розумінні етіології, недостатньо вивчений патогенез хвороби потребують пошуку нових факторів, які впливають на розвиток пери- та інтрафолікулярного запалення волоссяних фолікулів. У статті висвітлені сучасні погляди дослідників на розвиток ГА в пацієнтів з метаболічним синдромом та визначені можливі напрями в діагностиці та лікуванні асоційованої патології.

Ключові слова: гніздова алопеція, метаболічний синдром, перифолікулярне запалення, волоссяний фолікул, лікування.

Гніздова алопеція (ГА) – тканинно-специфічне захворювання волоссяних фолікулів (ВФ), що проявляється вогнищами облісіння на голові та інших ділянках шкіри. ГА – найпоширеніша хвороба аутоімунного походження з нерубцевим типом втрати волосся [10, 12]. Демографічні дослідження стверджують, що принаймні 1–2% всього населення хворіють на ГА один раз протягом життя [16].

Враховуючи поліморфізм клінічних варіантів та мультифакторіальність захворювання, на сьогодні відсутня ясність в етіології ГА та недостатньо вивчені патогенетичні механізми її розвитку. Мультифакторіальна патологія зумовлена генетичними особливостями організму, які можуть призвести до маніфестації хвороби при сукупному накопиченні впливу тригерів середовища: стресу, алергенів, вірусів, мікробів, інших інфекційних факторів [2, 11, 24]. За останні роки отримано багато даних з генетичної основи ГА. При цьому особливу увагу привертає можливість терапевтичного застосування результатів різних генетичних досліджень [26].

Мета роботи: аналіз двох великих повногеномних досліджень асоціацій у пацієнтів з ГА виявив значимість молекул HLA-DR у виникненні захворювання, що підкреслює вирішальну роль імунної відповіді та по-новому розкриває процеси автофагії та апоптозу [13].

Гістопатологічне дослідження зразків біопсійного матеріалу, вилучених у хворих на ГА, продовжує відкривати нові ланки патологічного процесу, зокрема плазмацитоїдні дендритні клітини [20, 22, 25]. При ГА ліміт запального процесу у вигляді регіонарної

внутрішньо- та перифолікулярної патології визначає тканинно-специфічний характер захворювання, який формується навколо анагенових ВФ [13–15, 21].

В патогенез захворювання залучені імунні регуляторні клітини, які відповідають за периферійну толерантність [9, 18, 19]. Кооперація цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8+ з Т-хелперами CD68+, макрофагами та клітинами Лангерганса в пери- та інтрафолікулярному інфільтраті, а також гіперпродукція запальних цитокінів – інтерлейкіну-2 (IL-2), фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) та інтерферону- γ (INF- γ) індукують передчасний телоген і перешкоджають відновленню росту волосся при ГА [4–6, 10].

Причини дисморфогенезу ВФ недостатньо вивчені. Дослідження ролі модуляції рецептора CD25/IL-2R α у вогнищах ГА може виявити умови тривалої персистенції цитотоксичних лімфоцитів у тканинах з ГА [2, 23].

З метою стандартизації оцінки втрати волосся та оптимізації моніторингу хворих на ГА використовується міжнародна шкала SBN, що враховує стандартне визначення проценту втрати волосся за критеріями: S (scalp), B (body), можливе ураження нігтів N (nail).

Діапазон критерію S (scalp):

- S0 – втрата волосся відсутня;
- S1 – втрата < 25% волосся;
- S2 – втрата 25–49% волосся;
- S3 – втрата 50–74% волосся;
- S4 – втрата 75–99% волосся;
- S5 – втрата 100% волосся.

Для визначення критерію В (body) необхідним є повний огляд волоссяного покриву пацієнта, у тому числі шкіри обличчя, тулуба, кінцівок, пахвинних ділянок і геніталій:

- В0 – втрата волосся на тілі відсутня;
- В1 – часткова втрата волосся на тілі;
- В2 – втрата 100% волосся на тілі.

Для визначення можливих дистрофічних змін нігтів у хворих на ГА визначають критерій N (nail):

- N0 – ураження нігтів відсутні;
- N1 – деяка ступінь ураження нігтів;
- N2 – дистрофія 20 нігтів (трахіоніхія).

Для розробки алгоритму ефективного лікування хворих на ГА необхідно враховувати клінічний поліморфізм, патогенетичні та патоморфологічні особливості захворювання. Основою патогенезу ГА є утворення неспецифічного запального інфільтрату, що розташований як перифолікулярно, так і навколо судин. Перифолікулярне запалення при ГА призводить до порушення тканинного гомеостазу ВФ, в результаті цього процесу відбувається поступове припинення росту волосся. При цьому відновлення його росту можливе як в результаті спонтанної ремісії, так і завдяки лікуванню хвороби [1, 4, 12].

Враховуючи те, що основними клітинами перифолікулярного інфільтрату є активовані Т-лімфоцити і макрофаги, найбільш доцільним для лікування хворих на ГА є застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) у різних лікарських формах, для місцевої або системної імуносупресії, в залежності від тяжкості захворювання. За відсутності активності патологічного процесу доведена ефективність комбінованої місцевої терапії ГКС і 5% розчином міноксидилу.

Актуальність поглибленого вивчення розвитку ГА зумовлена недостатнім розумінням етіології, патогенезу, патоморфологічних змін у тканинах, відсутністю ефективних універсальних методів лікування хворих. Дослідження останнього десятиліття свідчать, що алопеція може бути клінічним проявом метаболічного синдрому з високим ризиком розвитку у пацієнтів серцево-судинних захворювань [3].

За даними М. Hanefeld, близько 15% людей віком від 40 до 75 років мають метаболічний синдром [7]. Метаболічний синдром, синдром Х – патогенетично взаємозв'язані метаболічні порушення стану хворого. Значний комплекс факторів, які беруть участь у виникненні синдрому, заважає точним науковим уявленням щодо його патофізіологічних механізмів. Згідно з міжнародними рекомендаціями, в клінічній практиці діагноз «метаболічний синдром» охоплює порушення

толерантності до глюкози або цукровий діабет 2-го типу, абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, мікроальбумінурію і тенденцію до швидкого прогресування атеросклерозу та його ускладнень.

До факторів ризику виникнення метаболічного синдрому відносять генетичну спадковість, низьке фізичне навантаження, артеріальну гіпертензію, гормональний дисбаланс у жінок, набутий андрогенний дефіцит у чоловіків. В 2007 р. Європейським кардіологічним товариством (ESC) спільно з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) запропоновані варіанти ідентифікації метаболічного синдрому відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998), Adult Treatment Panel III (2001) та Міжнародної Федерації з вивчення цукрового діабету (IDF, 2005).

Згідно з критеріями, рекомендованими National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII), діагноз метаболічного синдрому встановлюється за наявності будь-яких 3 з 5 перерахованих нижче ознак:

- абдомінальний тип ожиріння, виражений як окружність талії > 102 см (> 40 дюймів) для чоловіків; > 88 см (> 35 дюймів) для жінок;
- рівень тиреоглобуліну (ТГ) > 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл);
- рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ): < 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) для чоловіків; < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл) для жінок;
- рівень артеріального тиску > 130/> 85 мм рт. ст.;
- рівень глюкози в плазмі крові натще > 6,1 ммоль/л (> 110 мг/дл).

У низці досліджень ожиріння та пов'язана з ним через порушення передачі інсулінового сигналу до клітини інсулінорезистентність визначаються як хронічне запалення низької градації за рахунок продукції прозапальних цитокінів. Встановлений прямий зв'язок зі збільшенням маси жирової тканини, підвищенням рівня цитокінів ІЛ-6 та TNF, що продукуються макрофагами.

Дослідження основних маркерів апоптозу, проліферації та диференціації в зразках шкіри скальпу в динаміці дасть змогу вивчити особливості порушення гомеостазу та механізми репарації волоссяного фолікула у хворих на метаболічний синдром. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування лікарських препаратів з метою пригнічення прозапальних цитокінів та препаратів, спрямованих на стабілізацію обміну ліпідів, у тому числі похідних ліпоевої кислоти, дасть змогу удосконалити алгоритм лікування хворих на ГА, асоційовану з метаболічним синдромом.

Список літератури

1. Кулагин В.И. Современные особенности клиники, нейроэндокринные, сосудистые, иммунные механизмы патогенеза гнездной алопеции и дифференцированные методы терапии больных: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 [Текст] / В.И. Кулагин. – Москва, 1992. – 317 с.
2. Нефедова Е.Д. Гнездная алопеция: клинико-генетические предикторы тяжелого течения заболевания: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.10 [Текст] / Е.Д. Нефедова. – Москва, 2011. – 157 с.
3. Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммунном воспалении в очагах гнездной алопеции [Текст] / А.Г. Гаджигорова, Е.А. Коган, Н.Н. Потеев и др. // Клин. дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 25–34.

References

1. Kulagin VI. Sovremennyye osobennosti kliniki, neuroendokrinnyye, sosudisty, immunnyye mekhanizmy patogeneza gnezdnoy alopetsii i differentsirovannyye metody terapii bolnykh (Modern features of the clinic, neuroendocrine, vascular, immune mechanisms of pathogenesis of alopecia areata and differentiated methods of treatment of patients). MD dissertation. Moscow, 1992.
2. Nefedova ED. Gnezdnaya alopetsiya: kliniko-geneticheskiye prediktory tyazhelogo techeniya zabolevaniya (Clinical and genetic predictors of severe alopecia areata). PhD dissertation. Moscow, 2011.
3. Gardzhigoroewa AG, Kogan EA, Potekaev NN, et al. Sootnoshenie protsessov apoptoza, proliferatsii, neoangiogeneza i kletochnoy differentsirovki pri immunom vospalenii v ochagah gnezdnoy alopetsii (Relative significance of apoptotic

4. Фомкина И.Г. Комплексная патогенетическая терапия больных очаговой алопеции с учетом показателей гомеостаза и реологии крови: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.11 [Текст] / И.Г. Фомкина. – Москва, 1997. – 121 с.
5. Abbas A.K. Functional diversity of helper T lymphocytes [Text] / A.K. Abbas, K.M. Murphy, A. Sher // Nature. – 1996. – Vol. 383. – P. 787–793.
6. Abramovits W. Failure of two ETA-alpha blockers to influence the course of alopecia areata [Text] / W. Abramovits, M. Losornio // Skinmed. – 2006. – Vol. 5. – № 4. – P. 177–181.
7. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial [Text] / J.L. Chiasson, R.G. Josse, R. Gomis [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 486–494.
8. Adams J.M. The bcl-2 protein family: arbiter of cell survival [Text] / J.M. Adams, S. Cory // Science. – 1998. – Vol. 281. – P. 1322–1326.
9. Alopecia areata in families: association with the HLA locus [Text] / M. de Andrade, C.M. Jackow, N. Dahm [et al.] // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. – 1999. – Vol. 4. – № 3. – P. 220–223.
10. Alopecia areata update: part I [Text] / A. Alkhalfah, A. Alsantali, E. Wang [et al.] // Clin. Pict. Histopathol. Dermatol. – 2010. – Vol. 62. – P. 190–202.
11. Chase H.B. Growth of hair [Text] / H.B. Chase // Physiol. Rev. – 1954. – Vol. 34. – P. 113–126.
12. Colombe B.W. The genetic basis of alopecia areata; HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and universalis [Text] / B.W. Colombe, C.D. Lou, V.H. Price // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. – 1999. – Vol. 4. – № 3. – P. 216–219.
13. Fas-deficient C3H.MRL-Tnfrsf6(lpr) mice and Fas ligand-deficient C3H/HeJ-Tnfrsf6(gld) mice are relatively resistant to the induction of alopecia areata by grafting of alopecia areata-affected skin from C3H/HeJ mice [Text] / P. Freyschmidt-Paul, K.J. McElwee, V. Botchkarev [et al.] // J. Invest. Dermatol. Symp. – 2003. – Vol. 8. – P. 104–108.
14. Gilhar A. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle [Text] / A. Gilhar, R.S. Kalish // Autoimmun. Rev. – 2006. – Vol. 5. – P. 64–69.
15. Gilhar A. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata [Text] / A. Gilhar, R. Paus, R.S. Kalish // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 2019–2027.
16. Incidence of alopecia areata in Olmsted County Minnesota, 1975–1989 [Text] / K.H. Safari, S.A. Muller, V.J. Suman [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1995. – Vol. 70. – P. 628–633.
17. Knudson C.M. Bcl-2 and Bax function independently to regulate cell death [Text] / C.M. Knudson, S.J. Korsmeyer // Nature Genet. – 1997. – Vol. 16. – P. 358–363.
18. Lebrun D.P. Expression of Bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis [Text] / D.P. Lebrun, R.A. Warneke, M.L. Cleary // Am. J. Pathol. – 1993. – Vol. 142. – P. 743–753.
19. Muller S.A. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients [Text] / S.A. Muller, R.K. Winkelmann // Arch. Dermatol. – 1963. – Vol. 88. – P. 290–297.
20. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? [Text] / J. Abou Rahal, M. Kurban, A.G. Kibbi, O.J. Abbas // Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2016. – Vol. 30. – P. 119–123.
21. Role of cytotoxic T-cells in chronic alopecia areata [Text] / C. Bodemer, M. Pechmaur, S. Fraitaig [et al.] // J. Inv. Dermatol. – 2000. – Vol. 114. – № 1. – P. 112–116.
22. Simpson E. A historical perspective on immunological privilege [Text] / E. Simpson // Immunol. Rev. – 2006. – Vol. 213. – P. 12–22.
23. Smooth muscle antibodies and alopecia areata [Text] / R.A. Main, R.B. Robbie, E.S. Gray [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1975. – Vol. 92. – P. 389–393.
24. Tosti A. Diagnosis and treatment of hair disorders. An Evidence Based Atlas [Text] / A. Tosti, B.M. Piraccini // London: Taylor&Francis, 2006. – P. 59.
25. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+) / CD25(–) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+) / CD25(+) cells block disease onset in the C3H/HeJ mouse model [Text] / K.J. McElwee, P. Freyschmidt-Paul, R. Hoffmann // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 124. – P. 947–957.
26. Zlotogorski A. Familial alopecia areata: no linkage with HLA [Text] / A. Zlotogorski, L. Weinrauch, C. Brautbar // Tissue Antigens. – 1990. – Vol. 36. – № 1. – P. 40–41.
- and proliferative processes, neoangiogenesis, and cellular differentiation for immune inflammation at sites affected by circumscribed alopecia). Klinicheskaya dermatologiya i venerologia. 2010;2:25–34.
4. Fomkina I.G. Kompleksnaya patogeneticheskaya terapiya bolnykh ochagovoy alopetsii s uchedom pokazateley gomeostaza i reologii krovi (Complex pathogenetic therapy of alopecia areata when considering indices of homeostasis and blood rheology). PhD dissertation. Moscow, 1997.
5. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. Nature. 1996;383:787–93.
6. Abramovits W, Losornio M. Failure of two ETA-alpha blockers to influence the course of alopecia areata. Skinmed. 2006;5(4):177–81.
7. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003;290:486–494.
8. Adams JM, Cory S. The bcl-2 protein family: arbiter of cell survival. Science. 1998;281:1322–6.
9. de Andrade M, Jackow CM, Dahm N, et al. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 1999;4(3):220–3.
10. Alkhalfah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part I. Clin. Pict. Histopathol. Dermatol. 2010;62:190–202.
11. Chase HB. Growth of hair. Physiol. Rev. 1954;34:113–26.
12. Colombe BW, Lou CD, Price VH. The genetic basis of alopecia areata; HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and universalis. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 1999;4(3):216–9.
13. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Botchkarev V, et al. Fas-deficient C3H.MRL-Tnfrsf6(lpr) mice and Fas ligand-deficient C3H/HeJ-Tnfrsf6(gld) mice are relatively resistant to the induction of alopecia areata by grafting of alopecia areata-affected skin from C3H/HeJ mice. J. Invest. Dermatol. Symp. 2003;8:104–8.
14. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. Autoimmun. Rev. 2006;5:64–9.
15. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. J. Clin. Invest. 2007;117:2019–27.
16. Safari KH, Muller SA, Suman VJ, et al. Incidence of alopecia areata in Olmsted County Minnesota, 1975–1989. Mayo Clin. Proc. 1995;70:628–33.
17. Knudson CM, Korsmeyer SJ. Bcl-2 and Bax function independently to regulate cell death. Nature Genet. 1997;16:358–63.
18. Lebrun DP, Warneke RA, Cleary ML. Expression of Bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. Am. J. Pathol. 1993;142:743–53.
19. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. Arch. Dermatol. 1963;88:290–7.
20. Abou Rahal J, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? J Eur Acad Dermatol Venerol. 2016;30:119–123.
21. Bodemer C, Pechmaur M, Fraitaig S, et al. Role of cytotoxic T-cells in chronic alopecia areata. J. Inv. Dermatol. 2000;114(1):112–6.
22. Simpson E. A historical perspective on immunological privilege. Immunol. Rev. 2006;213:12–22.
23. Main RA, Robbie RB, Gray ES, et al. Smooth muscle antibodies and alopecia areata. Br. J. Dermatol. 1975;92:389–93.
24. Tosti A, Piraccini BM. Diagnosis and treatment of hair disorders. London: Taylor&Francis. 2006;1:59.
25. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, Zoller M. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+) / CD25(–) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+) / CD25(+) cells block disease onset in the C3H/HeJ mouse model. J Invest Dermatol. 2005;124(5):947–57.
26. Zlotogorski A, Weinrauch L, Brautbar C. Familial alopecia areata: no linkage with HLA. Tissue Antigens. 1990;36(1):40–1.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

С.В. Возианова, И.И. Гордая

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика

Резюме

Актуальность изучения проблемы гнездной алопеции (ГА) обусловлена высокой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости. Отсутствие ясности в этиологии ГА, недостаточная изученность патогенеза болезни требуют поиска новых факторов, влияющих на развитие пери- и интрафолликулярного воспаления волосных фолликулов. В статье освещены современные взгляды исследователей на развитие ГА у пациентов с метаболическим синдромом и обозначены возможные направления в диагностике и лечении ассоциированной патологии.

Ключевые слова: гнездная алопеция, метаболический синдром, перифолликулярное воспаление, волосной фолликул, лечение.

PROSPECTS OF STUDYING THE INFLUENCE OF THE METABOLIC SYNDROME ON THE EMERGENCY AND CLINICAL COURSE OF ALOPECIA AREATA

S.V. Vozianova, I.I. Horda

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The relevance of the research on the problem of alopecia areata (AA) is determined by the high prevalence and steady growth of the disease. The lack of clarity in the etiology of AA, insufficient knowledge on the pathogenesis of the disease require a search for new factors affecting the development of peri- and intra-follicular inflammation of the hair follicles. The article draws attention to the development of AA in patients with metabolic syndrome and outlines possible research directions in the diagnostics and treatment of the associated pathology.

Key words: alopecia areata, metabolic syndrome, perifollicular inflammation, hair follicles, treatment.

Відомості про авторів:

Возианова Світлана Віталіївна – д-р мед. наук, доцент, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

Гордая Інна Ігорівна – аспірант кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

Алергоанамнез та шкірні прик-тести у дорослих, хворих на atopічний дерматит

Н. В. Деркач

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

Мета дослідження: в рамках крос-секційного дослідження провести аналіз алергоанамнезу та результатів шкірних прик-тестів для стратифікації екзогенного та ендогенного atopічного дерматиту у дорослих. У дослідження було включено 96 дорослих хворих на atopічний дерматит. Робота виконувалась як крос-секційне дослідження з аналізом показників алергоанамнезу та шкірних прик-тестів. За даними алергоанамнезу при ендогенному atopічному дерматиті виявлено, що тригерами загострення з невисокою частотою можуть бути класичні алергени, хоча при проведенні шкірних прик-тестів сенсibilізація до вказаних алергенів не підтвердилась. Для ендогенного atopічного дерматиту характерні загострення взимку, а для екзогенного – навесні та влітку. За результатами шкірних прик-тестів у пацієнтів з екзогенним atopічним дерматитом виявлена сенсibilізація до класичних алергенів: злакових (38,2%), бур'янів (35,3%), дерев (29,4%) та лучних трав (32,4%) з максимальною частотою (64,7%) до кліщів домашнього пилу та харчових продуктів.

Висновки. Додатковими критеріями для діагностики екзогенного та ендогенного atopічного дерматиту у дорослих можуть бути збір алергоанамнезу та проведення шкірних прик-тестів до основних мікст-алергенів і харчових продуктів.

Ключові слова: atopічний дерматит, алергоанамнез, шкірні прик-тести.

Наше теперішнє розуміння про atopічний дерматит (АД) різко змінилося впродовж останніх років, головним чином через значний прогрес в епідеміології та генетиці, величезний прорив у розумінні концепції atopічного маршу [4], а також розкриття нових аспектів анамнезу хвороби [7, 11] та вивчення форм АД, які персистують упродовж усього життя [5, 10].

Поширеність АД (АД, L20) в Україні за останні роки щорічно збільшується (149,6 – 2003 р.; 151,7 – 2004 р.; 159,5 – 2005 р.; 172,5 – 2006 р.; 174,4 – 2007 р.; 172,3 – 2008 р.; 184,3 – 2009 р.; 186,1 – 2010 р.; 190,9 – 2011 р.; 194,9 – 2012 р.). На тлі зростання поширеності АД фактично половина хворих припадає на зареєстрованих вперше в житті. Так, інтенсивний показник захворюваності на 100 000 населення в Україні становив: в 2003 р. – 74,5; 2004 р. – 83,0; 2005 р. – 78,9; 2006 р. – 77,0; 2007 р. – 82,5; 2008 р. – 82,0; 2009 р. – 83,4; 2010 р. – 83,0; 2011 р. – 84,6; 2012 р. – 86,3 [2].

Екзогенний, або IgE-залежний, АД характеризується збільшенням рівнів загального та алерген-специфічних IgE, еозинофілією та сімейною

історією atopічних захворювань (АЗ). Навпаки, для ендогенного, або IgE-незалежного, АД характерний нормальний рівень IgE, і пацієнти, як правило, не мають особистої або сімейної історії atopії [3]. Як ендогенний, так і екзогенний АД демонструють сильну активацію Т-хелперів 2-го типу, [9] що підтверджується однаковою ефективністю при лікуванні дупілумабом [8]. Однак ендогенний АД демонструє сильнішу активацію Т-хелперів 17-го та 22-го типів, корелюючи з тяжкістю хвороби [9].

Понад 85% пацієнтів з АД є сенсibilізованими до домашнього кліща, що підтверджується детекцією специфічних IgE до його алергенів [6]. Поява харчової алергії досить часто є передвісником розвитку АД [13].

Визначення загального IgE не завжди допомагає в диференціації екзогенної форми АД від ендогенної. Визначення цих фенотипів має дуже важливе значення як для прогнозу, так і лікування АД. Пошук додаткових алергологічних критеріїв, які дадуть змогу стратифікувати пацієнтів на екзогенний та ендогенний АД, є вкрай важливим.

Мета дослідження: в рамках крос-секційного дослідження провести аналіз алергоанамнезу та результатів шкірних прик-тестів для стратифікації екзогенного та ендогенного АД у дорослих.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 96 дорослих хворих на АД. Для діагностики АД використовували критерії у відповідності до протоколу МОЗ України № 85 від 11.02.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» [1].

Робота виконувалась як крос-секційне дослідження з аналізом наступних показників: частота загострень у залежності від сезону, частота загострень під впливом тригерних факторів, частота супутніх АЗ, частота сенсibiliзації до основних алергенів за даними алергоанамнезу, частота сенсibiliзації до основних мікст-алергенів і харчових продуктів за даними шкірних прик-тестів.

Шкірне тестування проведено під час ремісії захворювання. Постановку та оцінку проб виконано у відповідності до наказу МОЗ та АМН України від 02.04.02 р. № 127/18. Шкірні проби методом прик-тесту проводили: з використанням міксту № 1 – пилок дерев (береза, вільха клейка, ліщина звичайна, дуб); міксту № 2 – лучні трави (грястиця збірна, тонконіг лучний, пажитниця багаторічна, костриця лучна, китник лучний); міксту № 3 – злакові (стоколос прямий, пирій повзучий, жито посівне, тимофіївка лучна); міксту № 4 – бур'яни (полін, амброзія, лобода, соняшник); міксту № 5 – побутові алергени (домашній пил, збагачений *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Acarus siro*, та пір'я подушок); алергену коров'ячого молока, білка курячих яєць, жовтка курячих яєць, яловичини, свинини, сьомги, лосося, пшеничного борошна, томатів, апельсина, мандарина, арахісу, горіха грецького та фундука.

Контрольні проби проведено з тест-контрольною рідиною (негативний контроль) і розчином гістаміну 0,01% – позитивний контроль. Для проведення шкірних прик-тестів використовували алергени виробництва «Імунолог», м. Вінниця.

Всі пацієнти з АД в залежності від рівня загального IgE та позитивності хоча б до одного алергену за результатами шкірних прик-тестів були розділені на 2 основні групи: екзогенний, або IgE-залежний, АД (рівень загального IgE > 100 МО/мл) та ендогенний, або IgE-незалежний, АД (рівень загального IgE < 100 МО/мл). Рівень загального IgE визначався методом імуноферментного аналізу.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програми Minitab 16. Достовірність відмінностей між екзогенним та ендогенним АД обчислювалась з використанням тесту χ^2 в таблиці

спряженості. У всіх пацієнтів отримано добровільну письмову згоду на участь у науковому дослідженні.

Результати та їх обговорення

За результатами визначення загального IgE та проведення шкірних прик-тестів було ідентифіковано 34 пацієнти з екзогенним (IgE-залежним) та 62 – з ендогенним (IgE-незалежним) АД. Для ідентифікації екзогенного, або IgE-залежного, АД використовували методи дослідження, які засновані на патогенезі гіперчутливості негайного типу. Ендогенний АД може асоціюватись з II (цитотоксичний тип), III (імунокомплексний тип), а іноді з IV (гіперчутливість сповільненого типу) типом алергічних реакцій. Одні й ті самі алергени можуть активувати різні типи алергічних реакцій. При вивченні алергоанамнезу необхідно враховувати такі особливості патогенезу АД.

Пора року значно впливає на частоту загострень при АД. Анамнестичні дані щодо частоти загострень в залежності від сезону за останній рік від моменту обстеження представлені в таблиці 1. У загальній групі пацієнтів загострення найчастіше спостерігали взимку (60,4%) та восени (54,2%). Частота загострень навесні (32,3%) та влітку (27,1%) була помірною. Для ендогенного, на відміну від екзогенного, АД характерним було достовірне збільшення ($p = 0,028$) частоти загострень (69,4%) у зимовий період. В свою чергу, при аналогічному порівнянні було встановлено, що частота загострень (58,8%) навесні та влітку при екзогенному АД достовірно більша ($p < 0,001$). Для осіннього періоду при такому порівнянні не було встановлено достовірних відмінностей ($p = 0,972$).

Важливу роль у загостренні АД відіграють тригерні фактори (табл. 2). Основними факторами, які призводили до виникнення загострення в загальній групі, були харчові алергени (30,2%), аероалергени (29,2%) та домашній пил (27,1%). Такі тригерні фактори, як лікарські препарати (21,9%), цвілеві гриби (19,8%) та побутові алергени (18,8%), спричинювали загострення в помірному ступені. Найменшу частоту загострень зумовлювали алергени домашніх

Таблиця 1 Частота загострень АД в залежності від сезону				
Пора року	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62	p
Зима (n, %)	58 (60,4 %)	15 (44,1 %)	43 (69,4 %)	$\chi^2 = 4,840$, $p = 0,028$
Весна (n, %)	31 (32,3 %)	20 (58,8 %)	11 (17,7 %)	$\chi^2 = 15,123$, $p < 0,001$
Літо (n, %)	26 (27,1 %)	20 (58,8 %)	6 (9,7 %)	$\chi^2 = 24,425$, $p < 0,001$
Осінь (n, %)	52 (54,2 %)	19 (55,9 %)	33 (53,2 %)	$\chi^2 = 0,001$, $p = 0,972$

Примітка: p – достовірність відмінностей між екзогенним та ендогенним АД з використанням тесту χ^2 в таблиці спряженості.

тварин (шерсть собак – 17,7%; шерсть котів – 15,6%). Частота загострень (див. табл. 2) для екзогенного АД в порівнянні з ендогенним була достовірно більшою для аероалергенів, домашнього пилу, харчових алергенів, лікарських препаратів і алергенів домашніх тварин (шерсть собак, котів). Для побутових алергенів і цвілевих грибів достовірних відмінностей при такому порівнянні не було.

За даними анамнезу (табл. 3), в загальній групі найчастішими супутніми АЗ при АД були кропив'янка (16,7%) та сезонний алергічний риніт (13,5%). Рідше зустрічались цілорічний алергічний риніт (6,3%) та бронхіальна астма (3,1%). Бронхіальної астми, цілорічного та сезонного алергічного риніту в анамнезі у пацієнтів з ендогенним АД не було. В свою чергу, у хворих на екзогенну форму АД основними супутніми АЗ були сезонний алергічний риніт і кропив'янка. У 11,3% пацієнтів з ендогенним АД в анамнезі була ідентифікована

кропив'янка, не пов'язана з розвитком гіперчутливості негайного типу.

У пацієнтів з АД (рис. 1), за даними анамнезу, переважно була виявлена сенсibilізація до алергенів домашнього пилу (23,9%) та харчових продуктів (22,9%). Крім цього, була зафіксована алергія до алергенів собаки (12,5%), kota (11,5%) і медикаментозних препаратів (НПЗП – 13,5%; антибіотики – 7,3%, місцеві анестетики – 5,2%). Склад алергенів, до яких була виявлена сенсibilізація, практично співпадає з тригерними факторами (див. табл. 2). У пацієнтів з ендогенним АД не було виявлено сенсibilізації до жодних алергенів. При екзогенному АД найбільша кількість пацієнтів мала сенсibilізацію до домашнього пилу та харчових алергенів.

Для підтвердження анамнестичних даних проводили алергологічні дослідження *in vivo*, а саме шкірні прик-тести. Частота сенсibilізації за результатами шкірних прик-тестів до основних причинно-значимих алергенів представлена на рисунку 2.

В загальній групі у 22,9% пацієнтів була підтверджена сенсibilізація до кліщів домашнього пилу. Більше 10% хворих були сенсibilізовані до злакових (стоколос прямий, пирій повзучий, жито посівне, тимофіївка лучна), бур'янів (полін, амброзія, лобода, соняшник), дерев (береза, вільха клейка, ліщина звичайна, дуб) та лучних трав (грястиця збірна, тонконіг лучний, пажитниця багаторічна, костриця лучна, китник лучний). У більшості пацієнтів (64,7%) з екзогенним

Тригерні фактори при АД				
Показники	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62	p
Аероалергени (n, %)	28 (29,2 %)	23 (67,6 %)	5 (8,1 %)	$\chi^2 = 34,903$, p < 0,001
Домашній пил (n, %)	26 (27,1 %)	22 (64,7 %)	4 (6,5 %)	$\chi^2 = 34,841$, p < 0,001
Шерсть котів (n, %)	15 (15,6 %)	11 (32,4 %)	4 (6,5 %)	$\chi^2 = 9,296$, p = 0,002
Шерсть собак (n, %)	17 (17,7 %)	12 (35,3 %)	5 (8,1 %)	$\chi^2 = 9,382$, p = 0,002
Цвілеві гриби (n, %)	19 (19,8 %)	10 (29,4 %)	9 (14,5 %)	$\chi^2 = 2,203$, p = 0,138
Харчові алергени (n, %)	29 (30,2 %)	22 (64,7 %)	7 (11,3 %)	$\chi^2 = 27,237$, p < 0,001
Лікарські препарати (n, %)	21 (21,9 %)	15 (44,1 %)	6 (9,7 %)	$\chi^2 = 13,292$, p < 0,001
Побутові алергени (n, %)	18 (18,8 %)	8 (23,5 %)	10 (16,1 %)	$\chi^2 = 0,378$, p = 0,539

Примітка: p – достовірність відмінностей між екзогенним та ендогенним АД з використанням тесту χ^2 в таблиці спряженості.

Супутні алергічні захворювання у пацієнтів з АД			
Супутні захворювання	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62
Цілорічний алергічний риніт (n, %)	6 (6,3 %)	6 (17,6 %)	0 (0 %)
Сезонний алергічний риніт (n, %)	13 (13,5 %)	13 (38,2 %)	0 (0 %)
Бронхіальна астма (n, %)	3 (3,1 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)
Кропив'янка (n, %)	16 (16,7 %)	9 (26,5 %)	7 (11,3 %)

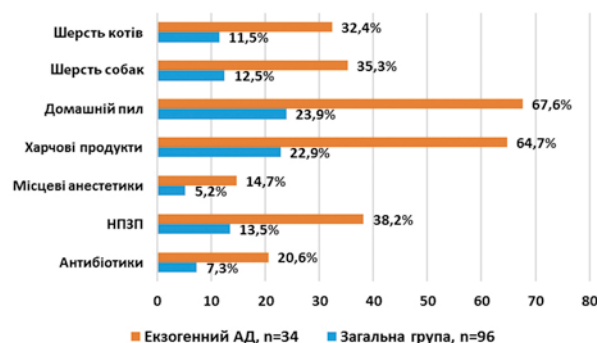


Рис. 1. Алергоанамнез у пацієнтів з екзогенним АД (Примітка: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати)

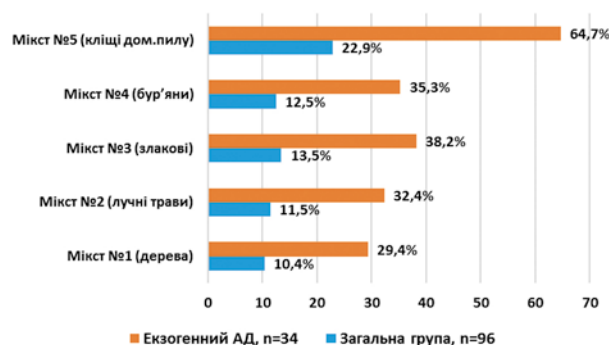


Рис. 2. Сенсibilізація до основних мікст-алергенів

АД була виявлена сенсibilізація до алергенів кліщів домашнього пилу. Додатково була визначена сенсibilізація до харчових алергенів. Частота сенсibilізації до харчових алергенів за результатами шкірних прик-тестів представлена на рисунку. 3.

У 22 пацієнтів була підтверджена сенсibilізація до харчових продуктів. При аналізі з урахуванням загальної групи (див. рис. 3) основними харчовими продуктами, які викликали сенсibilізацію, були цитрусові (апельсин, мандарин), риба (сьомга, лосось), пшенична мука, молоко та фундук. Від 6 до 7% пацієнтів мали сенсibilізацію до курячого жовтка, м'яса (яловичина, свинина), томатів та арахісу. У 5,2% була зареєстрована гіперчутливість до курячого білка та грецького горіха. У пацієнтів з екзогенним АД перерахунок частоти сенсibilізації до досліджуваних харчових продуктів показав аналогічну тенденцію як і в загальній групі. Схожі тенденції щодо сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу, домашніх тварин і харчових продуктів за даними шкірних прик-тестів були отримані китайськими вченими [12].

Аналізуючи алергоанамнез та результати шкірних прик-тестів, можна дійти висновку, що для ендогенного АД характерні загострення взимку, а для екзогенного – навесні і влітку. Незначна кількість пацієнтів з ендогенним АД має позитивний алергоанамнез до основних алергенів, хоча при проведенні шкірних прик-тестів така сенсibilізація не була підтверджена. В свою чергу, пацієнти з екзогенним АД мають полівалентну

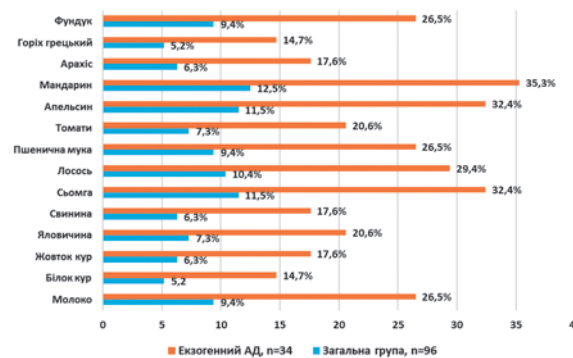


Рис. 3. Сенсibilізація до харчових алергенів

сенсibilізацію до класичних алергенів з максимальною частотою чутливості до кліщів домашнього пилу та харчових продуктів.

Висновки

1. За даними алергоанамнезу, при ендогенному АД виявлено, що тригерами загострення з невисокою частотою можуть бути класичні алергени, хоча при проведенні шкірних прик-тестів сенсibilізація до вказаних алергенів не підтвердилась. Для ендогенного АД характерні загострення взимку, а для екзогенного – навесні та влітку.

2. За результатами шкірних прик-тестів у пацієнтів з екзогенним АД виявлено сенсibilізацію до класичних алергенів: злакових (38,2%), бур'янів (35,3%), дерев (29,4%) та лучних трав (32,4%) з максимальною частотою (64,7%) до кліщів домашнього пилу та харчових продуктів.

Список літератури

- Острополец Н.А. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» [Текст] / Н.А. Острополец, В.В. Чопяк, Л.Д. Калюжна [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – № 8 (97). – С. 37–44.
- Солошенко Е.М. Динаміка розповсюдженості та захворюваності на поширені дерматози в Україні і Харківському регіоні за останні 10 років [Текст] / Е.М. Солошенко, В.М. Волкославська, О.Л. Гутнев // Дерматологія та венерологія. – 2014. – Т. 63, № 1. – С. 68–77.
- Akdis C.A. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis [Text] / C.A. Akdis, M. Akdis // Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. – 2003. – Vol. 33, No. 12. – P. 1618–1621.
- Atopic dermatitis and the atopic march revisited [Text] / S.C. Dharmage, A.J. Lowe, M.C. Matheson [et al.] // Allergy. – 2014. – Vol. 69, No. 1. – P. 17–27.
- Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the toacs cohort: prevalence, persistence and comorbidities [Text] / C.G. Mortz, K.E. Andersen, C. Dellgren [et al.] // Allergy. – 2015. – Vol. 70, No. 7. – P. 836–845.
- Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target [Text] / E. D'Auria, G. Banderali, S. Barberi [et al.] // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. – 2016. – Vol. 34, No. 2. – P. 98–108.
- Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients [Text] / D. Garmhausen, T. Hagemann, T. Bieber [et al.] // Allergy. – 2013. – Vol. 68, No. 4. – P. 498–506.
- Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis [Text] / L.A. Beck, D. Thai, J.D. Hamilton [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, No. 2. – P. 130–139.
- Intrinsic atopic dermatitis shows similar th2 and higher th17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis [Text] / M. Suárez-Fariñas, N. Dhingra, J. Gittler [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 132, No. 2. – P. 361–370.
- Persistence of mild to moderate atopic dermatitis [Text] / J.S. Margolis, K. Abuabara, W. Bilker [et al.] // JAMA dermatology. – 2014. – Vol. 150, No. 6. – P. 593–600.
- Pyun B.Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children [Text] / B.Y. Pyun // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2015. – Vol. 7, No. 2. – P. 101–105.
- Skin prick testing in atopic eczema: atopic to what and at what age? [Text] / K.L. Hon, S.S. Wang, W.L. Wong [et al.] // World journal of pediatrics: WJP. – 2012. – Vol. 8, No. 2. – P. 164–168.
- The association between atopic dermatitis and food allergy in adults [Text] / S. Manam, T. Tsakok, S. Tili, C. Flohr // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 14, No. 5. – P. 423–429.

References

- Ostropolets NA, Chopyak VV, Kalyuzhna LD. Unifikovany klinichnyy protokol pervynnoy, vtryrnyy (spetsializovanyy), tretynnoy (vysokospetsializovanyy) medychnoy dopomohy «Atopichnyy dermatyt» (Compatible clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medicare is «Atopic dermatitis»). Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektoholohiya. 2016;8(97):37–44.
- Soloshenko EM, Volkoslavs'ka VM, Hutnyev OL. Dynamika rozpovsyudzenosti ta zakhvoryvanosti na poshyreni dermatozy v Ukraini i kharkivs'komu rehioni za ostanni 10 rokiv (Dynamics of prevalence and morbidity of widespread dermatoses in ukraine and kharkiv region for the last 10 years). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2014;63(1):68–77.
- Akdis CA, Akdis M. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. Clinical and Experimental Allergy. Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2003;33(12):1618–1621.
- Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the toacs cohort: prevalence, persistence and comorbidities. Allergy. 2015;70(7):836–845.
- D'Auria E, Banderali G, Barberi S, et al. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2016;34(2):98–108.
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients Allergy. 2013;68(4):498–506.
- Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. Allergy. 2014;69(1):17–27.
- Beck LA, Thai D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. The New England Journal of Medicine. 2014;371(2):130–139.
- Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar th2 and higher th17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013;132(2):361–370.
- Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, et al. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. JAMA dermatology. 2014;150(6):593–600.
- Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. Allergy, Asthma & Immunology Research. 2015;7(2):101–105.
- Hon KL, Wang SS, Wong WL, et al. Skin prick testing in atopic eczema: atopic to what and at what age? World journal of pediatrics. 2012;8(2):164–168.
- Manam S, Tsakok T, Tili S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2014;14(5):423–429.

АЛЛЕРГОАНАМНЕЗ И КОЖНЫЕ ПРИК-ТЕСТЫ У ВЗРОСЛЫХ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Н.В. Деркач

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме

Цель исследования: в рамках кросс-секционного исследования провести анализ аллергоанамнеза и результатов кожных прик-тестов для стратификации экзогенного и эндогенного атопического дерматита у взрослых. В исследование были включены 96 взрослых больных атопическим дерматитом. Работа выполнялась как кросс-секционное исследование с анализом показателей аллергоанамнеза и кожных прик-тестов. По данным аллергоанамнеза при эндогенном атопическом дерматите выявлено, что триггерами обострения с невысокой частотой могут быть классические аллергены, хотя при проведении кожных прик-тестов сенсibilизация к указанным аллергенам не подтвердилась. Для эндогенного атопического дерматита характерны обострения зимой, а для экзогенного – весной и летом. По результатам кожных прик-тестов у пациентов с экзогенным атопическим дерматитом обнаружена сенсibilизация к классическим аллергенам: злаковым (38,2%), сорнякам (35,3%), деревьям (29,4%) и луговым травам (32,4%) с максимальной частотой (64,7%) к клещам домашней пыли и пищевым продуктам.

Выводы: дополнительными критериями для диагностики экзогенного и эндогенного атопического дерматита у взрослых могут быть сбор аллергоанамнеза и проведение кожных прик-тестов к основным микст-аллергенам и пищевым продуктам.

Ключевые слова: атопический дерматит, аллергоанамнез, кожные прик-тесты.

ALLERGIC ANAMNESIS AND SKIN PRICK-TESTS IN ADULTS PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

N.V. Derkach

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The objective of the study was to perform an analysis of allergic anamnesis and skin prick-tests for stratification of exogenous and endogenous atopic dermatitis in adults in a cross-sectional study. The study included 96 adults with atopic dermatitis. The work was carried out as a cross-sectional study with an analysis of the allergic anamnesis and skin prick-tests. According to the data of allergic anamnesis it has been established that patients with endogenous atopic dermatitis have had low frequency of exacerbation to classic allergens triggers, although sensitization to these allergens have not confirmed during skin prick-tests. Endogenous atopic dermatitis patients have had more exacerbations in winter time, and exogenous ones in spring and summer time. According to the results of skin prick-tests, patients with exogenous atopic dermatitis were sensitized to classical allergens: cereal (38,2%), weeds (35,3%), trees (29,4%) and meadow grasses (32,4%) with a maximum frequency (64,7%) to house dust mites and food products.

Conclusions. The collection of allergic anamnesis and carrying out of skin prick-tests to the main mixed allergens and food products can be additional criteria for the diagnosis of exogenous and endogenous atopic dermatitis in adults.

Key words: atopic dermatitis, allergic anamnesis, skin prick-tests.

Відомості про автора:

Деркач Надія Вікторівна – заочний аспірант кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом

К.А. Кочет

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме

Цель работы: установить клиничко-эпидемиологические особенности течения дерматоза у пациентов с типичной формой липоидного некробиоза.

Липоидный некробиоз – хронический дерматоз, который связывают с нарушениями углеводного и липидного обменов. Для достижения цели исследования были использованы клиничко-статистические методы. В результате из 40 больных у 36 установлена типичная форма заболевания и выделены 3 варианта клинического течения. Характер высыпаний у больных фактически отражает стадийность развития патологического процесса в коже. Среди пациентов преобладали жители города (77,8%), как правило, женского пола (90%), трудоспособного и социально-активного возраста ($(36,4 \pm 0,2)$ года). У 52,8% была выявлена сопутствующая патология (кроме сахарного диабета) с преобладанием гипертонической болезни, метаболического синдрома, варикозной болезни нижних конечностей. Дерматоз примерно в половине случаев (47,2%) ассоциировался с сахарным диабетом. Давность заболевания составила в среднем $(10,0 \pm 0,1)$ мес. Во всех случаях поражалась кожа передней поверхности голеней. У 69,4% больных процесс носил симметричный многоочаговый характер, причем у 72,2% – площадь пораженной кожи составляла 0,5–2,4% от общей площади поверхности тела. Отмечена некоторая зависимость между степенью тяжести сахарного диабета и выраженностью клинических проявлений липоидного некробиоза. Только у 10% больных имелось улучшение дерматоза в результате предыдущего лечения.

Ключевые слова: липоидный некробиоз, эпидемиология, клиника.

Липоидный некробиоз (ЛН) – хронический дерматоз, относящийся к группе локализованных липоидозов кожи. Этиология и патогенез его до конца не изучены [1, 3]. Выявлена высокая корреляция ЛН с сахарным диабетом (СД) [2]. Отсутствует общепризнанная классификация данного дерматоза [1, 4]. При описании различными авторами проявлений заболевания на коже отмечается смешение в характеристике разных его форм [1–4].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в ТМО «Дерматовенерология» (г. Киев), Киевской городской клинической кожно-венерологической больнице, Универсальной дерматологической клинике «ЕвроДерм» (г. Киев) в период с 2015 г. по 2017 г. находилось 40 больных различными формами ЛН.

Так как нет единой, общепризнанной классификации ЛН, то, на наш взгляд, наиболее приемлемой с точки зрения клиники и патогенеза является классификация

Н.А. Машкиллейсона (1980), которая подразделяет ЛН на типичный (классический) и атипичный с диабетическим и недиабетическим течением [1].

Согласно классификации Н.А. Машкиллейсона, из 40 больных ЛН у 36 диагностировали типичную форму заболевания (все – лица женского пола), а у 4 – атипичную (все – лица мужского пола) в виде варианта типа кольцевидной гранулемы. Соотношение женщин и мужчин составило 9:1. У всех больных клинический диагноз был верифицирован по результатам патогистологического исследования биоптатов кожи из очага поражения.

Для определения площади пораженной кожи у больных использовали правило «ладони», которое в 1953 г. предложил И.И. Глумов. Считалось, что площадь ладони составляет примерно 1–1,2% от общей площади поверхности тела. Однако в результате проведенных антропометрических исследований J. Grazer и соавт. (1997) пришли к выводу, что площадь ладони

у взрослого человека составляет около 0,8% от общей площади поверхности тела. Из прозрачного гибкого тонкого пластика делали шаблон с ладони больного, с помощью которого проводили измерения площади пораженной кожи и определяли ее процент от общей площади поверхности тела.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Вычисляли среднюю арифметическую (М) и ошибку средней арифметической (m). Для оценки достоверности различий между средними арифметическими был использован параметрический критерий Фишера – Стьюдента (t). Достоверными считались отличия при $p < 0,05$. Математическую обработку проводили на персональном компьютере, используя пакет программ Excel-2016.

Результаты и их обсуждение

Для клинико-эпидемиологического анализа отобрали больных с типичной формой заболевания – 36 человек, которых разделили на три группы в зависимости от преобладания характера выявленных высыпаний на коже: 1-я группа – пятнисто-папулезно-бляшечные – 19 случаев, 2-я группа – склеродермоподобные – 10 случаев и 3-я группа – атрофические – 7 случаев.

Клинические проявления у больных ЛН с пятнисто-папулезно-бляшечными высыпаниями (1-я группа) характеризовались следующим. Вначале появлялись пятна и/или узелки величиной с просыное зерно или чечевицу, как правило, разных оттенков розово-красного цвета. Границы высыпаний достаточно четкие, но не резкие. Форма элементов преимущественно округлая или овальная с незначительной крупной фестончатостью. Высыпания имели тенденцию к периферическому росту и слиянию вплоть до формирования несколько возвышающихся над уровнем неизменной кожи бляшек различных размеров (от 5 до 15 см и более) с плоской поверхностью и выраженной инфильтрацией. При слиянии высыпаний они часто приобретали полициклические или неправильные очертания. Цвет – самый различный: от желтовато-розового до красновато-коричневого с бурым оттенком.

Склеродермоподобные высыпания у больных ЛН (2-я группа) по своей сути отражали стадию дальнейшего прогрессирования кожного процесса и отличались тем, что центральная часть папул или бляшек постепенно западала, на ощупь становилась деревянистой плотности и приобретала более выраженные

желтые и коричневые оттенки, иногда цвета слоновой кости. Клиническая картина в ряде случаев напоминала таковую при склеродермии. Кожа в очагах поражения в складку не собиралась. Периферическая часть элементов сохранялась возвышенной над неизменной кожей, имела меньшую плотность и могла быть окрашена неравномерно пестро в красновато-сиреневые, красновато-бурые, фиолетово-коричневые цвета. Волосы отсутствовали. На поверхности очагов появлялся блеск. Все перечисленные изменения в коже у этой группы больных указывают на развитие процессов дезорганизации соединительной ткани дермы с исходом в склероз.

Атрофические высыпания у больных ЛН (3-я группа) имели достаточно типичную картину, которая представлена выраженным западением всей поверхности очага пораженной кожи. При этом инфильтрация уменьшалась вплоть до ее отсутствия, кожа истончалась, сглаживался кожный рисунок. Появлялся достаточно выраженный синюшный оттенок. Поверхность элементов высыпаний приобретала достаточно выраженный блеск, становилась глянцевой. Кожа при собирании в складку морщинистая. В очагах, как правило, в большем или меньшем количестве появлялись древовидно ветвящиеся телеангиэктазии, различные по площади и выраженности. У 3 из 7 больных этой группы в центральной части очагов имелись поверхностные язвенные дефекты различной площади, полициклических очертаний с фестончатыми краями, скудным серозным или серозно-геморрагическим отделяемым и исходом в рубец.

В результате проведенного исследования установлено, что наблюдавшиеся больные (женщины) ЛН на момент развития заболевания были в возрасте от 14 до 56 лет (в среднем $36,4 \pm 0,2$ года) (табл. 1).

Исходя из данных таблицы 1, следует, что возрастная группа 0–17 лет составила 2,8% всех больных; 18–20 лет – 2,8%; 21–30 лет – 19,4%; 31–40 лет – 44,5%; 41–50 лет – 22,2%; 51–60 лет – 8,3%; то есть основную часть больных составляли лица социально-активного и трудоспособного возраста (21–60 лет) – 34 человека (94,4%), из них молодого возраста (18–40 лет) – 24 человека (66,7%). Наиболее часто ЛН развивался в возрасте 31–40 лет – 44,5% всех больных.

Анализ паспортных данных больных ЛН указывает на то, что среди них преобладали жители города – 28 (77,8%) человек, а также на отсутствие связи

Распределение больных ЛН по возрасту

Таблица 1

Группы больных по характеру высыпаний	Возрастные диапазоны, годы							Всего
	0–17	18–20	21–30	31–40	41–50	51–60	> 60	
1. Пятнисто-папулезно-бляшечные	1	1	5	10	2	–	–	19
2. Склеродермоподобные	–	–	2	4	3	1	–	10
3. Атрофические	–	–	–	2	3	2	–	7
Итого	1	1	7	16	8	3	–	36

их профессиональной деятельности с началом появления высыпаний.

Из 36 больных ЛН у 19 (52,8%) была выявлена более или менее значимая сопутствующая патология (кроме СД), которая распределилась следующим образом: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, варикозная болезнь нижних конечностей – по 6 случаев, хронический гастрит и холецистит – по 5, стенокардия, неинфекционный гепатит, хронический энтероколит – по 4, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, панкреатит, язвенный колит – по 4.

В результате сбора анамнеза и обследования было установлено, что у 17 (47,2%) из 36 больных ЛН имел место СД, а у 52,8% больных ЛН он отсутствовал. Результаты анализа ассоциации у больных ЛН с СД представлены в таблице 2.

У 13,9% пациентов дерматоз сочетался с СД I типа. При этом из 5 наблюдаемых случаев в 2 он предшествовал развитию ЛН, в одном – был выявлен одновременно с дерматозом и в двух – при обращении к дерматологу. У 33,3% больных ЛН был выявлен СД II типа. При этом в 6 случаях из 12 он предшествовал развитию дерматоза, в 1 – установлен одновременно с кожной патологией и в 5 – выявлен при обращении к дерматологу.

Таким образом, из 17 больных ЛН в сочетании с СД у 8 – нарушения углеводного обмена предшествовали развитию кожного процесса, у 2 – развились одновременно с ним, у 7 – СД впервые выявлен при обращении к дерматологу по поводу высыпаний на коже.

Также отмечено, что случаи ЛН без сочетания с СД чаще встречались в более молодом возрасте – 21–30 лет, а в сочетании с ним – в возрастной группе

41–50 лет. При этом СД I типа у больных ЛН чаще встречался в более молодом возрасте, а II типа – в более зрелом. Наблюдали случай ЛН у ребенка 12 лет, который характеризовался врожденным нарушением углеводного обмена и инсулинозависимостью.

Из 17 больных ЛН в сочетании с СД у 9 пациентов имелись такие осложнения, как: диабетическая ретинопатия – у 5, диабетическая полинейропатия – у 6, диабетическая нефропатия – у 3.

Все больные ЛН при обращении предъявляли жалобы на высыпания на коже. При этом 7 человек отмечали зуд, 1 – жжение, 3 – болезненность, 5 – стягивание кожи в месте высыпаний, 3 – отечность голени, 2 – наличие изъязвления на поверхности высыпаний.

Давность заболевания у больных ЛН составляла от 2 нед до 15 лет (в среднем $(10,0 \pm 0,1)$ мес) (табл. 3).

Исходя из данных таблицы 3, следует, что давность заболевания у больных ЛН по временным промежуткам распределилась следующим образом: 0–1 мес – 13,9% всех пациентов; 1–6 мес – 33,3%; 0,5–1 год – 22,2%; 1–3 года – 13,9%; 3–5 лет – 11,1%; 5–10 лет – 5,6%. В преобладающем большинстве случаев (30 человек – 83,3%) давность заболевания составляла до 3 лет. Более чем у половины больных (25 человек – 69,4%) давность заболевания находилась во временном промежутке от 1 мес до 1 года. У 7 (19,5%) больных высыпания появились одновременно, у 21 (58,3%) – постепенно, а 8 (22,2%) пациентов не смогли указать динамику появления высыпаний.

Анализ данных анамнеза больных ЛН указывает на отсутствие сезонности развития заболевания у обследуемой группы. Больные ЛН связывали развитие

Сочетание у больных ЛН с СД

Таблица 2

Группы больных по характеру высыпаний	СД									Всего
	I типа				II типа				Нет	
	Предшествовал ЛН	Появился одновременно с ЛН	Выявлен при обращении	Итого	Предшествовал ЛН	Появился одновременно с ЛН	Выявлен при обращении	Итого		
1. Пятнисто-папулезно-бляшечные	1	–	–	1	3	–	3	6	12	19
2. Склеродермоподобные	–	–	1	1	2	1	1	4	5	10
3. Атрофические	1	1	1	3	1	–	1	2	2	7
Итого	2	1	2	5	6	1	5	12	19	36

Распределение больных ЛН по давности заболевания

Таблица 3

Группы больных по характеру высыпаний	Временные промежутки							Всего
	0–1 мес	1–6 мес	0,5–1 год	1–3 года	3–5 лет	5–10 лет	> 10 лет	
1. Пятнисто-папулезно-бляшечные	5	9	4	1	–	–	–	19
2. Склеродермоподобные	–	3	3	2	1	1	–	10
3. Атрофические	–	–	1	2	3	1	–	7
Итого	5	12	8	5	4	2	–	36

заболевания со следующими факторами: травмой (ушибы, ссадины, царапины, укусы насекомых и пр.) – 9, СД – 7, стрессом – 3 человека, физическими нагрузками – 3, заболеваниями сосудов нижних конечностей – 2, увеличением массы тела – 2, климаксом – 1, отравлением – 1. Не смогли указать провоцирующие факторы 8 пациентов.

Ни одна из больных ЛН до обращения к врачу не наблюдала полного регресса высыпаний.

Из 36 больных ЛН у 25 (69,4%) процесс носил симметричный многоочаговый характер, у 11 (30,6%) – асимметричный, из них у 7 (19,4% от общего числа) были одиночные очаги, а у 4 – множественные. То есть многоочаговость отмечена у 29 (80,6%) пациентов.

Во всех наблюдаемых случаях поражалась кожа голеней, причем передней поверхности (область большеберцовой кости), что подтверждает типичную локализацию развития изучаемой патологии. При этом следует подчеркнуть, что у 29 (80,6%) больных отмечались повреждения обеих голеней, у 7 (19,4%) – только одной. Распределение больных ЛН по локализации очагов поражения кожи представлено в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, наиболее часто поражалась кожа правой нижней конечности – 44 локализации с учетом множественности поражения у 29 пациентов; 29 локализаций – левой нижней конечности. Следует отметить, что у наблюдаемых больных отсутствовали высыпания на лице, шее, наружных половых органах.

Результаты измерений площади пораженной кожи у больных ЛН (в % от общей площади поверхности тела) и их распределение в зависимости от ее величины отражены в таблице 5.

Как видно из данных таблицы 5, у преобладающего числа больных ЛН (26 человек – 72,2% от общего числа) площадь пораженной кожи от общей площади поверхности тела находилась в пределах 0,5–2,4%. При этом следует отметить, что более чем у трети больных (36,1%) этот показатель находился в пределах 0,9–1,3% и преобладал у всех трех групп пациентов.

Ретроспективный анализ результатов ранее (до начала исследования) проведенного лечения 25 больным ЛН представлен в таблице 6.

Из 30 больных ЛН до начала исследования само-лечением занимались 43,3% пациентов, амбулаторное лечение получили 30%, стационарное – 20%,

санаторно-курортное – 6,7%. При этом ремиссии дерматоза не было отмечено ни в одном случае. У 10% всех больных имелось улучшение патологического процесса на коже, у 40% – состояние кожи не изменилось и у 50% – наблюдалось дальнейшее ухудшение кожного заболевания. Из 6 больных, которые не лечились, кожный процесс протекал без изменений у 1, а у 5 отмечалось ухудшение состояния процесса на коже. Следует отметить, что прослеживается некоторая зависимость между степенью тяжести СД и клиническими проявлениями ЛН.

Выводы

Таким образом, выделены 3 варианта клинического течения типичной формы ЛН. Характер высыпаний у больных фактически отражает стадийность развития патологического процесса в коже. При этом можно говорить о нарастании тяжести изменений с исходом в атрофию и/или изъязвление.

Среди больных ЛН преобладали жители города (77,8%), как правило, женского пола (90%), трудоспособного и социально-активного возраста ($36,4 \pm 0,2$ года). У 19 (52,8%) была выявлена сопутствующая патология (кроме СД) с преобладанием гипертонической болезни, метаболического синдрома, варикозной болезни

Таблица 4 Распределение больных ЛН по локализации очагов				
Локализация очагов поражения кожи	Группы больных по характеру высыпаний			Всего
	Пятнисто- папулезно- бляшечные	Склеро- дермо-по- добные	Атрофи- ческие	
Верхние конечности	2	–	–	2
Туловище	1	1	–	2
Ягодицы	2	1	1	4
Нижние конечности				
правое бедро	3	2	1	6
правая голень	18	11	7	36
правая стопа	1	1	–	2
левое бедро	1	1	1	3
левая голень	13	8	4	25
левая стопа	–	–	1	1

Таблица 5 Распределение больных ЛН по площади пораженной кожи									
Группы больных по характеру высыпаний	Площадь пораженной кожи, %								Всего
	0–0,4	0,5–0,8	0,9–1,6	1,7–2,4	2,5–3,2	3,3–4,0	4,1–4,8	4,9–5,6	
1. Пятнисто-папулезно- бляшечные	4	5	6	2	1	–	1	–	19
2. Склеродермоподобные	1	2	4	2	–	1	–	–	10
3. Атрофические	–	–	3	2	1	1	–	–	7
Итого	5	7	13	6	2	2	1	–	36

Распределение больных ЛН по эффективности предыдущего лечения					Таблица 6
Эффективность лечения	Предыдущее лечение, количество больных				Всего
	Самолечение	Амбулаторное	Стационарное	Санаторно-курортное	
Ремиссия	–	–	–	–	–
Улучшение	–	1	2	–	3
Без изменений	4	4	3	1	12
Ухудшение	9	4	1	1	15
Итого	13	9	6	2	30

нижних конечностей. Примерно в половине случаев (47,2%) дерматоз ассоциировался с СД. Давность заболевания составила в среднем (10,0 ± 0,1) мес. Во всех случаях поражалась кожа передней поверхности голей. У 69,4% больных процесс носил симметричный, многоочаговый характер, причем у 72,2% – площадь

пораженной кожи составляла 0,5–2,4% от общей площади поверхности тела. Отмечена некоторая зависимость между степенью тяжести СД и выраженностью клинических проявлений ЛН. Только у 10% больных отмечалось улучшение дерматоза в результате предыдущего лечения.

Список литературы

1. Липоидный некробиоз / Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. – М.: Медицина, 2014. – С. 899–909.
2. Basaris S. Necrobiosis lipoidica diabetorum: response to pentoxifylline / S. Basaris, M. Braga-Basaria // J. Endocrinol. Invest. – 2003. – N 26 (10). – P. 1037–1040.
3. McKee P.H. Pathology of the skin with clinical correlations / P.H. McKee, E. Calonje, S.R. Granter. – Third edition. – 2008. – Vol. 1. – P. 305–310.
4. Peyri J., Moreno A., Marcoval J. Necrobiosis lipoidica / J. Peyri, A. Moreno, J. Marcoval // Semin. Cutan. Med. Surg. – 2007. – N 26 (2). – P. 87–89.

References

1. Lipoidnyy nekrobioz (Lipoid necrobiosis). Dermatovenerology. National leadership. Edited by Skripkin J., Butov J., Ivanov O. Moscow: Medicine, 2014. P. 899–909.
2. Basaris S, Braga-Basaria M. Necrobiosis lipoidica diabetorum: response to pentoxifylline. J. Endocrinol. Invest. 2003;26:1037–40. DOI: 10.1007/BF03348204.
3. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Pathology of the skin with clinical correlations. Third edition. 2008;1:305–10.
4. Peyri J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis lipoidica. Semin Cutan Med Surg. 2007;26:87–9. DOI: 10.1016/j.sder.2007.02.004.

ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ

К.О. Кочет

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

Ліпоїдний некробіоз – хронічний дерматоз, який пов'язують з порушеннями вуглеводного і ліпідного обміну.

Мета роботи – встановити клініко-епідеміологічні особливості дерматозу у хворих на ліпоїдний некробіоз, для чого були використані клініко-статистичні методи. В результаті з 40 хворих у 36 встановлена типова форма захворювання та виділено 3 варіанти клінічного перебігу. Характер висипань у хворих фактично відображає стадійність розвитку патологічного процесу в шкірі. Серед пацієнтів переважали мешканці міста (77,8%), як правило, жіночої статі (90%), працездатного та соціально-активного віку ((36,4 ± 0,2) року). У 52,8% була виявлена супутня патологія (крім цукрового діабету) з переважанням гіпертонічної хвороби, метаболічного синдрому, варикозної хвороби нижніх кінцівок. Дерматоз приблизно в половині випадків (47,2%) асоціювався з цукровим діабетом. Давність захворювання становила в середньому (10,0 ± 0,1) міс. У всіх випадках вражалась шкіра передньої поверхні гомілок. У 69,4% хворих процес мав симетричний, багаточисельний характер, причому в 72,2% – площа ураженої шкіри становила 0,5–2,4% від загальної площі поверхні тіла. Відмічена деяка залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету і вираженістю клінічних проявів ліпоїдного некробіозу. Тільки у 10% хворих було поліпшення дерматозу в результаті попереднього лікування.

Ключові слова: ліпоїдний некробіоз, епідеміологія, клініка.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH NECROBIOSIS LIPOIDICA

K.O. Kochet

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

Necrobiosis lipoidica is a chronic dermatosis, which is associated with disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

The objective of this work is to establish the clinical and epidemiological characteristics of dermatosis in patients with necrobiosis lipoidica, which were used clinical-statistical methods. As a result of the 40 patients 36 has typical form of the disease and there are 3 options for the clinical course. The nature of the lesions in the patients actually reflects the stages of development of pathological process in the skin. Among patients prevailed the inhabitants of the city (77,8%), usually female (90%), able-bodied and socially active age ((36,4 ± 0,2) years). From 52,8% were identified comorbidities (except diabetes) with prevalence of hypertension, metabolic syndrome, varicose disease of the lower extremities. Dermatitis in about half of cases (47,2%) is associated with diabetes. The disease duration averaged (10,0 ± 0,1) months. In all cases the skin of the anterior surface of the tibia was affected. In 69,4% of patients the process was symmetrical, multifocal nature, and 72,2% of the area of affected skin was 0.5–2.4% of the total surface area of the body. Noted some correlation between severity of diabetes and the severity of clinical manifestations of lipoid necrobiosis. Only 10% of patients had improvement of the dermatosis as a result of previous treatment.

Key words: necrobiosis lipoidica, epidemiology, clinical.

Сведения об авторе:

Кочет Кристина Александровна – очный аспирант кафедры дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев; e-mail: kristina_dermatovenerolog@yahoo.com

Значение фиброэпителиальных полипов кожи в оценке метаболических нарушений

И.А. Литус

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме

В обзоре освещены эпидемиология, клиника, патоморфология, прогноз и лечение фиброэпителиальных полипов кожи. Проанализирована и показана связь развития данной патологии с нарушениями углеводного и липидного обмена. Определены перспективы дальнейших исследований по данной теме.

Ключевые слова: фиброэпителиальный полип, папиллома фиброэпителиальная, мягкая фиброма, акрохордон, клиника, морфология, метаболические нарушения.

Фиброэпителиальный полип (ФЭП; син.: папиллома, папиллома фиброэпителиальная, фибропапиллома, мягкая фиброма, акрохордон, skintag; код по МКБ-Х – D23.9) – это распространенное доброкачественное эпителиальное новообразование кожи, патогистологической основой которого является разрастание соединительной ткани дермы при относительно интактном эпидермисе [5, 7, 9, 10]. Данная патология очень распространена, особенно среди лиц среднего и старшего возраста [12, 13], и частота ее увеличивается с возрастом. У 46–50% населения встречается хотя бы один ФЭП [9, 23]. В возрасте до 69 лет они отмечаются у 60% населения [16]. Считается, что у мужчин и женщин частота встречаемости их одинакова [20], но некоторые исследования указывают, что ФЭП чаще выявляют у женщин среднего и старшего возраста [22, 25].

Клинически ФЭП имеют вид круглых мягких неэластичных узлов, возвышающихся над кожей на ножке. Диаметр их может значительно варьировать – чаще от 0,5 мм до 1 см, а цвет – меняться от телесного до различной степени гиперпигментации. ФЭП наиболее часто располагаются на боковых поверхностях шеи, подмышечных и паховых складках; при более обильном процессе могут распространяться на лицо, спину и грудь. ФЭП растут крайне медленно. При перекручивании их ножки или травмировании могут возникать отек, изъязвление,

воспаление, некроз. Новообразования не озлокачествляются [1].

Отмечается [4], что ФЭП и мягкую фиброму, как правило, клинически и гистологически различить трудно. Кроме того, термин «акрохордон» используется для определения обеих нозологических форм мелких размеров. Считается, что ФЭП имеет, как правило, более толстую ножку и большие размеры (до 3 см и более), чем мягкая фиброма.

В Международной гистологической классификации опухолей кожи (ВОЗ, 1974 г.) данная нозологическая форма не выделялась, а в классификации 1996 г. ФЭП рассматриваются в разделе доброкачественных эпителиальных опухолей [4]. Этой патологии соответствует следующий кодовый номер морфологической классификации новообразований МКБ-О 1990 г. – M8050/0 – папиллома БДУ (раздел M805-M808 «Доброкачественные плоскоклеточные новообразования»).

Выделяют 3 типа ФЭП. **Тип I** представлен мешочкообразными папулами диаметром 1–2 мм, покрытыми сморщенной кожей розовой или коричневой окраски, расположенными на шее и в подмышечных впадинах. **Тип II** выглядит как более крупные (шириной около 2 мм, длиной 5 мм) нитевидные папулы, напоминающие выросты – единичные или множественные; поверхность их гладкая, локализация – область век и крупные складки (подмышечные, паховые, под молочными железами). **Тип III** – это

солитарные или множественные мешочкообразные папулы диаметром 10–20 мм на ножке, чаще расположены в нижней части туловища [5].

Гистологически тип I характеризуется папилломатозом, гиперкератозом, акантозом и иногда роговыми кистами в акантотическом эпидермисе, что напоминает гистологическую картину себорейного кератоза на ножке. **Тип II** проявляется акантозом (от легкого до умеренного) и редко – умеренным папилломатозом, соединительнотканым компонентом, состоящим из рыхлых коллагеновых волокон и множества расширенных капилляров, наполненных эритроцитами. Обнаружение в 30% таких элементов невусных клеток позволяет трактовать их как инволюцирующий меланоцитарный невус. **Тип III** характеризуется уплощенным эпидермисом, покрывающим рыхло расположенные коллагеновые волокна и зрелые жировые клетки в центре [17].

Дифференциальную диагностику проводят с вульгарными и плоскими бородавками, меланоцитарными невусами, себорейным кератозом, остроконечными кондиломами, контагиозным моллюском, гиперплазией сальных желез, невусом липоматозным поверхностным Хоффмана – Цурхелле, фибролипомой, нейрофибромой, раздраженной фибромой, фиброэпителиомой Пинкуса, болезнью Фокса – Фордайса, меланомой и ее метастазами в кожу [1, 2, 5, 6].

В диагностических целях используют ультразвуковое обследование с использованием комбинированной сонографии с обязательным включением методик доплеровского картирования и эластосканирования, что позволяет с большей степенью достоверности получить информацию о состоянии исследуемого образования и выбрать тактику ведения пациента [3]. Для лечения ФЭП используют хирургическое удаление, электрокоагуляцию, радиоволновую и лазерную деструкцию. После удаления новообразования не рецидивируют [2, 4].

До настоящего времени этиология и патогенез ФЭП не известны. В литературе встречаются сообщения о том, что появление ФЭП у человека связано с сахарным диабетом, ожирением и атерогенным липидным профилем [11, 19, 24]. Сообщают о возможном вовлечении в процесс тучных клеток (mast cells, MCs) [21]. Медиатор MCs – триптаза – является мощным фактором роста фибробластов. Возможно, это и есть молекулярное звено между активацией MCs и фиброзом. Полученные S.A.M. Salem и соавт. данные позволяют говорить, что появление мягких фибром связано с ожирением и гипертриглицеридемией. MCs и триптаза, вероятно, вовлечены в патогенез ФЭП кожи. Количество MCs связано с такими факторами, как ожирение и триглицериды сыворотки крови.

В ходе исследования A.H. Maluki, A.A. Abdullah [18], проводимого с участием двух групп пациентов

с мягкими фибромами, не было установлено достоверных статистических различий уровней глюкозы, мочевой кислоты, трансаминаз печени, триглицеридов, липопротеинов высокой (ЛПВП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке крови. В группе больных были достоверно выше уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Также у больных отмечались достоверно высокие показатели кровяного давления, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Оказалось, что состояние 37 больных (72,5%) и 13 лиц контрольной группы (26%) соответствует по крайней мере трем показателям метаболического синдрома. Таким образом, был сделан вывод о важности определения у данных больных уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке крови.

S.K. Hegazy и N.E. El-Ashmawy [15] в своем исследовании установили взаимосвязь между уровнем лептина и некоторых маркеров воспаления с возникновением ФЭП кожи. У пациентов с инсулинорезистентностью и повышенными значениями индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), имеющих ФЭП, в плазме крови уровни холестерина, триглицеридов, ЛПНП, высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и провоспалительного цитокина (TNF- α ; фактор некроза опухолей- α) были выше, чем у лиц контрольной группы. При этом наблюдали положительную корреляцию между уровнями лептина и триглицеридов, холестерина и инсулина в плазме крови. Также отмечалась положительная корреляция между количеством ФЭП кожи, уровнями hs-CRP, TNF- α , лептина и значениями НОМА-IR.

N.F. Agamia, S.H. Goma [8] также исследовали у больных взаимосвязь между уровнями сывороточного лептина, атерогенных липидов, инсулинорезистентностью, оцененной по гомеостатной модели (НОМА-IR), и ФЭП кожи. Окружность талии, ИМТ, уровни глюкозы, инсулина, инсулинорезистентность, уровни холестерина, триглицеридов, ЛПВП, лептина и значение НОМА-IR были достоверно выше у лиц с ФЭП кожи по сравнению с контрольными группами ($p < 0,001$). Сравнительный анализ показателей метаболического синдрома и возникновения ФЭП кожи позволил сделать вывод о том, что и ФЭП кожи, и гиперлипидемия у больных с ФЭП кожи могут быть связаны с высокими уровнями триглицеридов и низкими уровнями ЛПВП в сыворотке крови.

По данным других авторов установлено [27], что не только число ФЭП кожи, но и их цвет имеет взаимосвязь с ожирением при отсутствии связи с диабетом 2-го типа. При наличии мягких фибром смешанного цвета у пациентов, не страдающих диабетом, следует обратить особое внимание на ИМТ [14].

В исследовании O.S. El Safoury и соавт. [9] было доказано, что мягкие фибромы могут служить признаком наличия в организме атерогенных факторов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний. В группе кардиальных больных с ФЭП кожи, в отличие от лиц контрольной группы, были более высокие показатели уровней гомоцистеина (Hcy), эндотелина-1 (ET-1) и hs-CRP ($p < 0,001$). Доля пациентов с метаболическим синдромом составила: 56,7% – среди кардиальных больных с ФЭП кожи, 40% – среди некардиальных больных с ФЭП кожи и 0% – в контрольной группе ($p < 0,001$). Среднее значение ИМТ превысило границу ожирения в группе кардиальных больных с ФЭП кожи ($30,9 \pm 3,9$), некардиальных больных с ФЭП кожи ($32,6 \pm 6,0$) и было нормальным в контрольной группе ($24,7 \pm 2,8$). Гиперпигментированные ФЭП кожи выявлялись у 66,7% больных в группе кардиальных больных с данной патологией. Мультивариантная логистическая регрессия прогностических факторов сердечных заболеваний показывает, что независимые прогностические факторы сердечных заболеваний – это ИМТ ($p < 0,001$), ФЭП кожи ($p = 0,002$) и метаболический синдром ($p = 0,037$), что свидетельствует о риске для коронарного кровообращения и может служить ранним признаком необходимости коррекции данных нарушений [26].

C. Gorpelioglu и соавт. [23] также исследовали взаимосвязь между сывороточными уровнями лептина, атерогенных липидов и глюкозы у больных с ФЭП кожи и здоровыми лицами в контроле. У больных с мягкими бородавками были достоверно выше

уровни общего холестерина и ЛПНП по сравнению с контрольной группой. Кроме того, анализ регрессии показывает, что уровень лептина положительно коррелирует с уровнями триглицеридов сыворотки крови. В выбранных группах исследуемых не было достоверных различий касательно возраста, пола, ИМТ, уровней HbA1c, триглицеридов, ЛПВП и лептина. У пациентов с ФЭП кожи были достоверно выше уровни общего холестерина и ЛПНП по сравнению с контрольными группами ($p < 0,01$). Кроме того, анализ регрессии показывает, что уровень лептина положительно коррелирует с уровнями триглицеридов сыворотки крови ($r = 0,265$, $p = 0,044$).

В другом исследовании также была установлена взаимосвязь между липидным профилем, ИМТ, уровнями глюкозы, HbA1c и лептина у больных с ФЭП кожи [28]. Большинство случаев приходилось на мужчин в возрастной группе 41–50 лет. Отмечалась достоверная связь между ФЭП кожи и триглицеридами, ЛПНП, холестерином и уровнями лептина. Исследователи делают вывод о том, что больным с ФЭП кожи нужно снизить массу тела, отказаться от курения, изменить привычки в отношении питания.

Таким образом, наличие ФЭП кожи может служить ранним признаком в диагностике метаболического синдрома. Представляется перспективным установить особенности клинического течения и гистологического строения ФЭП, а также оценить состояние половых гормонов, метаболического статуса (углеводный и липидный обмен), показателей лептина у пациентов с разными клинико-морфологическими вариантами ФЭП.

Список литературы

1. Дерматоонкология: Под ред. Г.А. Галии-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. – М.: Медицина для всех, 2005. – 872 с.
2. Кемпф В. Дерматопатология: пер. с нем. / В. Кемпф, М. Ханчке, Кутцнер, В. Бургдорф. – М.: Мед. лит., 2015. – 304 с.
3. Ключикин И.В. Возможности сонографии в диагностике кожных новообразований [Текст] / Ключикин И.В., Ключикова Ю.А. // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – № 4. – С. 26–30.
4. Ламоткин И.А. Клиническая дерматоонкология: атлас [Текст] / И.А. Ламоткин. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 449 с.
5. Молочков В.А. Эпителиальные опухоли кожи [Текст] / Молочков В.А., Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Кунцевич Ж.С. – М.: БИНОМ, 2012. – 224 с.
6. Хабиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение [Текст] / Томас П. Хабиф; пер. с англ. 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 704 с.
7. Acrochordon, diabetes and associations [Text] / Bhargava P., Mathur S.K., Mathur D.K., Malpani S., Goel S., et al. // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 1996. – 62. – P. 226–228.
8. Agamia N.F. Assessment of serum leptin, atherogenic lipids, glucose levels, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with skin tags [Text] / N.F. Agamia, S.H. Gomaa // Egyptian Journal of Dermatology, Venereology & Andrology. – 2014. – V. 34. – P. 58–62.
9. Bolognia J.L. Neoplasm of skin. Dermatology [Text] / J.L. Bolognia, J.L. Jorizzo, R.P. Rapini, 2nd ed. Kamino H., Meenan S., Pui J. – 2008. – Section 18. – P. 1813.
10. Burns T. Non-Melanoma Skin Cancer and Other Epidermal Skin Tumours [Text] / Burns T., Breathnach S.M., Cox N.H., Griffiths C. // Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. 3, 2010. – P. 52.40–52.41.
11. Crook M.A. Skin tags and atherogenic lipid profile [Text] / Crook MA // J Clin Pathol. – 2000. – 53. – P. 873–4.
12. Dermatoses in 156 obese adults [Text] / L. Garcia-Hidalgo, R. Orozco-Topete, J. Gonzalez-Barranco, A.R. Villa, J.J. Dalman, et al. // Obes Res. – 1999. – 7. – P. 299–302.
13. El Safoury O. A study of androgen and estrogen receptors alpha, beta in skin tags [Text] / O. El Safoury, L. Rashid, M. Ibrahim // Indian J Dermatol. – 2010. – 55. – P. 20–24.
14. El Safoury O.S. A clinical evaluation of skin tags in relation to obesity, type 2 diabetes mellitus, age, and sex [Text] / O.S. El Safoury, M. Ibrahim // Indian Journal of Dermatology. – 2011. – 56(4). – P. 393–397.
15. Hegazy S.K. Leptin and C-reactive protein are implicated in the pathogenesis of skin tags [Text] / S.K. Hegazy, N.E. El-Ashmary. – DOI: <http://dx.doi.org/10.7243/2050-0866-2-13>, 2013
16. James W.D. Andrews' Diseases of The Skin: clinical dermatology / James W.D., Berger T.G., Elston D.M. – 11th ed. Chapt 29: Epidermal Nevi, Neoplasms, and Cysts, 2011. – P. 601–602.
17. Lever's histopathology of the skin. – 8th ed. / editor-in-chief, David Elder; associate editors, Rosalie Elenitsas, Christine Jaworsky, Bennett Johnson, Jr. Rev. ed. of: Histopathology of the skin / Walter F. Lever, Gundula Schaumburg-Lever, 7th ed. C1990.
18. Maluki A.H. Metabolic associations with skin tags [Text] / A.H. Maluki, A.A. Abdullah // Int. J. Dermatol. Clin. Res. – 2016. – 2(1). – P. 003–011.

References

1. Dermatoonkologiya (Dermatooncology). Pod red. G.A. Galii-Ogly, V.A. Molochkova, Yu.V. Sergeeva. Moscow: Medicina dlya vseh, 2005. 872 p.
2. Kempf V. Dermatopatologiya (Dermatopathology): per. s nem. V. Kempf, M. Hanchke, H Kutzner, V. Burgdorf. Moscow: Med. lit., 2015. 304 p.
3. Kljushkin IV, Kljushkina Ju A. Vozmozhnosti sonografii v diagnostike kozhnykh novobrazovanij (Possibilities of sonography in the diagnosis of cutaneous neoplasms). Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2014;7(4):26–30.
4. Lamotkin IA. Klinicheskaja dermatoonkologija (Clinical dermatooncology): atlas. Moscow: BINOM. Laboratorija znaniy, 2011. 449 p.
5. Molochkov VA, Molochkov AV, Hlebnikova AN, Kuncевич Zh S. Jepitelial'nye opuholi kozhi (Epithelial skin tumors). – Moscow: BINOM, 2012. 224 p.
6. Hjeibif TP. Kozhnye bolezni: Diagnostika i lechenie (Skin Diseases: Diagnosis and Treatment). 4-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 704 p.
7. Bhargava P, Mathur SK, Mathur DK, Malpani S, Goel S, et al. Acrochordon, diabetes and associations. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 1996;62:226–228.
8. Agamia NF, Gomaa SH. Assessment of serum leptin, atherogenic lipids, glucose levels, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with skin tags. Egyptian Journal of Dermatology, Venereology & Andrology. 2014;34:58–62.
9. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Neoplasm of skin. Dermatology, 2nd ed. Kamino H., Meenan S., Pui J. 2008;18:1813.
10. Burns T, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths C. Non-Melanoma Skin Cancer and Other Epidermal Skin Tumours. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. 2010;3:52.40–52.41.
11. Crook MA. Skin tags and atherogenic lipid profile. J Clin Pathol. 2000;53:873–4.
12. Garcia-Hidalgo L, Orozco-Topete R, Gonzalez-Barranco J, Villa AR, Dalman JJ, et al. Dermatoses in 156 obese adults. Obes Res. 1999;7:299–302.
13. El Safoury O, Rashid L, Ibrahim M. A study of androgen and estrogen receptors alpha, beta in skin tags. Indian J Dermatol. 2010;55:20–24.
14. El Safoury OS, Ibrahim M. A clinical evaluation of skin tags in relation to obesity, type 2 diabetes mellitus, age, and sex. Indian Journal of Dermatology. 2011;56(4):393–397.
15. Hegazy SK, El-Ashmary NE. Leptin and C-reactive protein are implicated in the pathogenesis of skin tags. DOI: <http://dx.doi.org/10.7243/2050-0866-2-13>, 2013
16. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Diseases of The Skin: clinical dermatology. 11th ed. Chapt 29: Epidermal Nevi, Neoplasms, and Cysts, 2011. P. 601–602.
17. Lever's histopathology of the skin. 8th ed./editor-in-chief, David Elder; associate editors, Rosalie Elenitsas, Christine Jaworsky, Bennett Johnson, Jr. Rev. ed. of: Histopathology of the skin. Walter F. Lever, Gundula Schaumburg-Lever, 7th ed., 1990.
18. Maluki AH, Abdullah AA. Metabolic associations with skin tags. Int. J. Dermatol. Clin. Res. 2016;2(1):003–011.
19. Mathur SK, Bhargava P. Insulin resistance and skin tags. Dermatology. 1997;195:184.
20. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study. Int J Dermatol. 2007;46:1155–1159.

19. Mathur S.K. Insulin resistance and skin tags [Text] / S.K. Mathur, P. Bhargava // Dermatology. – 1997. – 195. – P. 184.
20. Rasi A. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study [Text] / A. Rasi, R. Soltani-Arabshahi, N. Shahbazi // Int J Dermatol. – 2007. – 46. – P. 1155–1159.
21. Salem, S.A.M. Skin tags: a link between lesional mast cell count/tryptase expression and obesity and dislipidemia [Text] / S.A.M. Salem, E.A.S. Attia, W.M. Osman, M.A. El Gendy // Indian J Dermatol. – 2013. – 58 (3). – P. 240.
22. Senel E. Acrochordons as a cutaneous sign of impaired carbohydrate metabolism, hyperlipidemia, liver enzyme abnormalities and hypertension: a case-control study [Text] / E. Senel, M. Salmanoğlu, B. Solmazgu I, B. Berc iknal // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2011 Dec 21. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04396.
23. Serum leptin, atherogenic lipids and glucose levels in patients with skin tags [Text] / C. Gorpelioglu, E. Erdal, Ya. Ardicoglu, B. Adam, E. Sarifakioglu // Indian J Dermatol. – 2009. – 54 (1). – P. 20–22.
24. Skin tags: A cutaneous markers for diabetes mellitus [Text] / M. Kahana, E. Grossman, A. Feinstein, M. Ronnen, M. Cohen, M.S. Millet // Acta Derm Venereol. – 1987. – 67. – P. 175–7.
25. Skin tags, leptin, metabolic syndrome and change of the life style [Text] / O. El Safoury, R. Abdel Hay, M. Fawzy, D. Kadry, E. Amin, et al. // Indian J dermatovenereol and leprol. – 2011. – 77. – P. 577–580.
26. The evaluation of the impact of age, skin tags, metabolic syndrome, body mass index, and smoking on homocysteine, endothelin-1, high-sensitive C-reactive protein, and on the heart [Text] / O.S. El Safoury, M. Ezzat, M. F Abdelhamid, N. Shoukry, E. Badawy // Indian J Dermatol. – 2013. – 58 (4). – P. 326.
27. Tomita Y. Mechanisms of hyperpigmentation in postinflammatory pigmentation, urticariapigmentosa and sunburn [Text] / Y. Tomita, K. Maeda, H. Tagmi // Dermatologica. – 1989. – 178. – P. 49–53.
28. Wali V. Assessment of various biochemical parameters and BMI in patients with skin tags [Text] / V. Wali, V.V. Wali // J Clin Diagn Res. – 2016. – 10 (1). – BC09–BC11; Published online 2016 Jan 1.
21. Salem SAM, Attia EAS, Osman WM, El Gendy MA. Skin tags: a link between lesional mast cell count/tryptase expression and obesity and dislipidemia. Indian J Dermatol. 2013; 58(3):240.
22. Senel E, Salmanoğlu M, Solmazgu I E, Berc iknal B. Acrochordons as a cutaneous sign of impaired carbohydrate metabolism, hyperlipidemia, liver enzyme abnormalities and hypertension: a case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011, Dec 21. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04396.
23. Gorpelioglu C, Erdal E, Ardicoglu Ya, Adam B, Sarifakioglu E. Serum leptin, atherogenic lipids and glucose levels in patients with skin tags. Indian J Dermatol. 2009;54(1):20–22.
24. Kahana M, Grossman E, Feinstein A, Ronnen M, Cohen M, Millet MS. Skin tags: A cutaneous markers for diabetes mellitus. Acta Derm Venereol. 1987;67:175–7.
25. El Safoury O, Abdel Hay R, Fawzy M, Kadry D, Amin E, et al. Skin tags, leptin, metabolic syndrome and change of the life style. Indian J dermatovenereol and leprol. 2011;77:577–580.
26. El Safoury OS, Ezzat M, Abdelhamid MF, Shoukry N, Badawy E. The evaluation of the impact of age, skin tags, metabolic syndrome, body mass index, and smoking on homocysteine, endothelin-1, high-sensitive C-reactive protein, and on the heart. Indian J Dermatol. 2013;58(4):326.
27. Tomita Y, Maeda K, Tagmi H. Mechanisms of hyperpigmentation in postinflammatory pigmentation, urticariapigmentosa and sunburn. Dermatologica. 1989;178:49–53.
28. Wali V, Wali VV. Assessment of various biochemical parameters and BMI in patients with skin tags. J ClinDiagn Res. 2016;10(1): BC09–BC11. Published online 2016 Jan 1.

ЗНАЧЕННЯ ФІБРОЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПОЛІПІВ ШКІРИ В ОЦІНЦІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

I. O. Літус

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

В огляді висвітлені епідеміологія, клініка, патоморфологія, прогноз і лікування фіброепітеліальних поліпів шкіри. Проаналізовано та показано зв'язок розвитку даної патології з порушеннями вуглеводного і ліпідного обміну. Визначено перспективи подальших досліджень з даної теми.

Ключові слова: фіброепітеліальний поліп, папілома фіброепітеліальна, м'яка фіброма, акрохордон, клініка, морфологія, метаболічні порушення.

MEANING OF SKIN TAGS IN ASSESSMENT OF METABOLIC DISPATCHES

I.A. Litus

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The review highlights epidemiology, clinic, pathomorphology, prognosis and treatment of fibroepithelial skin polyps. The relationship between the development of this pathology and the disorders of carbohydrate and lipid metabolism is analyzed and shown. Prospects for further research on this topic have been determined.

Key words: fibroepithelial skin polyps, papilloma, fibroepithelial soft fibroma, acrochordon, clinic, morphology, metabolic dispatches.

Сведения об авторе:

Литус Ирина Александровна — заочный аспирант кафедры дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика; e-mail: irinalitus@gmail.com

Рубцовые алопеции (псевдопелада Брока, дискоидная красная волчанка, красный плоский лишай)

Е. Н. Михнева

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

Резюме

В работе приведены данные относительно классификации рубцовых алопеций, клинические особенности псевдопелады Брока, дискоидной красной волчанки, красного плоского лишая, критерии дерматоскопической диагностики, лечение.

Ключевые слова: рубцовые алопеции, классификация, клинические особенности, лечение.

Рубцовые алопеции представляют группу заболеваний, для которых характерно необратимое повреждение волосяных фолликулов и замещение их соединительной тканью. Термин «рубцовая алопеция» используют для определения процесса необратимой утраты волос, обусловленной гибелью волосяных фолликулов [12, 13]. Наблюдается неуклонное и необратимое уничтожение волосяных фолликулов, поэтому нужна быстрая, точная постановка диагноза и проведение полноценного лечения, целью которого будет сохранение как можно большего количества волос. Лечебные мероприятия будут направлены на замедление или приостановку прогрессирования выпадения волос.

Рубцовые алопеции делятся на первичные – процесс, первично действующий на волосяной фолликул, и вторичные – внефолликулярные процессы, которые воздействуют на волосяной фолликул.

Первичные рубцовые алопеции по современной классификации, принятой Северо-Американской ассоциацией по исследованию волос в 2001 г., патогистологически подразделяются с учетом воспалительного инфильтрата на нейтрофильную, лимфоцитарную, смешанную.

К лимфоцитарным рубцовым алопециям относят: красный плоский лишай (классический вариант, фронтальная фиброзирующая алопеция, синдром

Грэма Литтла); хроническую дискоидную красную волчанку (ДКВ); муцинозную алопецию; псевдопеладу Брока; центральную центробежную рубцовую алопецию.

Нейтрофильные рубцовые алопеции: декальвирующий фолликулит волосистой части головы; абсцедирующий подрывающий перифолликулит Гоффмана.

Смешанно-клеточные рубцовые алопеции: фолликулит шиповатый декальвирующий; дерматит папулезный волосистой части головы; фолликулит (акне) некротический; эрозивный пустулезный дерматоз волосистой части головы. Этиология этих заболеваний в большинстве случаев не установлена.

Вторичные рубцовые алопеции, при которых патологический процесс развивается вторично после перенесенных травм, заболеваний и приводит к разрушению фолликулярного аппарата кожи, отмечаются при инфекциях – микозах волосистой части головы (фавус, инфильтративно-нагноительная трихофития); бактериальных процессах (фурункул, карбункул, туберкулезная волчанка); вирусных состояниях (некротизирующий опоясывающий лишай). Наблюдаются при гранулематозных инфильтрациях – саркоидозе и липоидном некробиозе [13]; при неопластических инфильтрациях – первичных кожных неоплазиях (базальноклеточный рак кожи,

плоскоклеточный рак кожи, опухоли придатков, злокачественная меланома, злокачественные лимфомы), вторичных кожных неоплазиях (метастазы в кожу волосистой части головы, неопластическая алопеция); также отмечаются при аутоиммунных заболеваниях – очаговой склеродермии (склеродермия в форме рубца от удара сабли) и рубцующем буллезном пемфигоиде [7].

Постановка точного диагноза рубцовой алопеции часто затруднена. Большую роль в постановке диагноза, вызывающего рубцовую алопецию, играет биопсия кожи, тщательный сбор анамнеза, визуальный осмотр, дерматоскопия (трихоскопия). В статье будут рассмотрены наиболее часто встречающиеся в практике врача-дерматовенеролога клинические разновидности рубцовой алопеции: псевдопелада Брока, дискоидная красная волчанка, красный плоский лишай.

Псевдопелада Брока (син.: алопеция атрофическая, Alopecia atrophicans, pseudopelada Brocq) – заболевание, характеризующееся появлением очагов облысения с признаками атрофии кожи. Впервые это заболевание описал Brocq в 1885 г. в Париже. «Pelada» – французское слово для обозначения гнездовой алопеции, поэтому Brocq определил pseudopelade как «нечто похожее на очаговую алопецию, но в то же время не очаговая алопеция». Такое сравнение он привел в связи со своим наблюдением: при псевдопеладе волосные фолликулы отсутствуют, тогда как при очаговой алопеции они в большинстве случаев имеются. Псевдопелада проявляется дегенерацией фолликулов, что приводит к появлению множественных очагов алопеции без признаков воспаления [2]. Данное заболевание чаще всего наблюдается у женщин старше 35 лет. Заболевание считается редким.

Этиология и патогенез данной патологии неизвестны. В последнее время псевдопелада рассматривается как процесс, вызванный иммунными нарушениями, которые происходят локально на уровне волосного сосочка. Предполагают, что поражение при рубцовой алопеции происходит в области расположения стволовых клеток наружного корневого влагалища волосного фолликула, который анатомически представляет собой утолщение наружного корневого влагалища и расположен на уровне присоединения *m. arrector pili*. Если эта область повреждается воспалительным инфильтратом, то происходит полное разрушение волосного фолликула, приводящее к рубцовой алопеции [4, 11].

Дебют псевдопелады остается незамеченным из-за отсутствия субъективных ощущений. Неожиданно для больного появляются очаги облысения, чаще на темени или верхней части затылка. В начальный период заболевания они мелкие – от 5 до 10 мм, изолированные, круглые или овальные. Эти очаги могут увеличиваться, сливаться в более крупные, неправильной формы очаги. Кожа в зоне

облысения бледно-розового цвета или восковидная, гладкая, нежная, атрофичная. По периферии очагов волосы и кожа не изменены, характерным клиническим признаком для псевдопелад является рост нескольких волос из одного отверстия волосного фолликула. На пораженных участках волосы легко удаляются по периферии очагов, при этом их корневая часть окутана стекловидной муфтой. Если волос выдернуть, то сам волос имеет вид обгорелой спички – отмечается атрофия корня волоса, волосная луковица окаймлена бороздой.

Постепенно процесс прогрессирует, захватывает новые фолликулы. Вокруг вновь пораженных волос появляется розовая каемка, а в устье обнаруживается кератоз. По мере развития процесса волосы выпадают и образуется рубец. Образовавшиеся рубцы располагаются рассеянно или группами. На белых атрофических рубцах не бывает шелушения, корок. При боковом освещении наблюдается сглаженность и блеск поверхности. Постепенно разрозненные очаги сливаются и образуют участки облысения причудливой формы с резкими границами. Зоны облысения при псевдопеладе имеют необычное расположение, что послужило поводом для их сравнения со следами на снегу, очагами пламени, листком клевера, располагаются асимметрично, склонны к сливанию. Выпадение волос имеет длительное прогрессирующее необратимое течение, иногда на протяжении 2–3 лет может развиваться тотальная рубцовая алопеция. Интенсивность образования очагов рубцовой алопеции у больных различна, процесс со временем может самопроизвольно остановиться [1, 10].

Дерматоскопическая картина: при псевдопеладе Брока наблюдаются разветвленные сосуды и очаги фиброза, четко просматривается отсутствие как самих волосных фолликулов, так и роговых пробок, а также сальных желез (рис. 1).

Лечение: эффективной терапии нет, процесс необратимый. При стабильном хроническом течении рекомендуется трансплантация волос [7].

ДКВ на волосистой части головы может быть одним из проявлений системной формы заболевания.

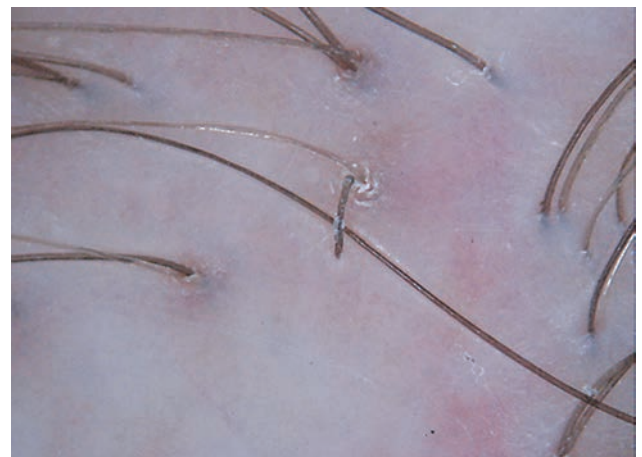


Рис. 1. Разветвленные сосуды, отсутствие волосных фолликулов при псевдопеладе Брока

Волосистая часть головы поражается этим дерматозом редко, преимущественно у женщин. У мужчин очаги ДКВ, помимо типичных участков, – открытые участки кожи: лицо (особенно нос и щеки, где очаг может иметь форму бабочки), ушные раковины, открытая часть груди, кисти и очень редко – волосистая часть головы. В тех случаях, когда поражается только волосистая часть головы, заболевание долго не диагностируется. Без лечения долгие годы оно медленно прогрессирует и приводит к формированию крупных очагов рубцовой алопеции. Чаще поражается лобная и височная область, где образуется один, реже – несколько очагов, которые со временем увеличиваются в размерах [7, 8].

При ДКВ заболевание проходит три стадии: эритемы, гиперкератоза, атрофии [5, 6]. При дебюте типичной ДКВ волосистой части головы наблюдается четко отграниченная эритематозная бляшка. Бляшка слабо инфильтрирована и покрыта крепко прилегающими к поверхности гиперкератотическими чешуйками с неравномерно расположенными фолликулярными роговыми пробками. При поскабливании очага, которое сопровождается болезненностью (симптом Бенье – Мещерского), чешуйки с трудом отделяются с поверхности. Периферический эритематозный венчик не всегда выражен отчетливо, может отсутствовать. Со временем очаг приобретает синюшный оттенок и в центральной части развивается атрофия кожи с алопецией. Кожа становится гладкой, блестящей, истонченной, без устьев волосных фолликулов, с телеангиэктазиями. При ДКВ больные могут жаловаться на незначительный зуд и ухудшение в солнечное время [3].

Дерматоскопическая картина: при проведении дерматоскопического исследования на ранней стадии ДКВ наблюдали сосуды-шпильки (рис. 2) и роговые пробки в устьях волосных фолликулов, а в поздней стадии – участки атрофии. На поздней стадии, когда отмечается сплошная атрофия, по периферии очагов видны четкие роговые пробки, которые являются патогномоничным признаком для ДКВ волосистой части головы.

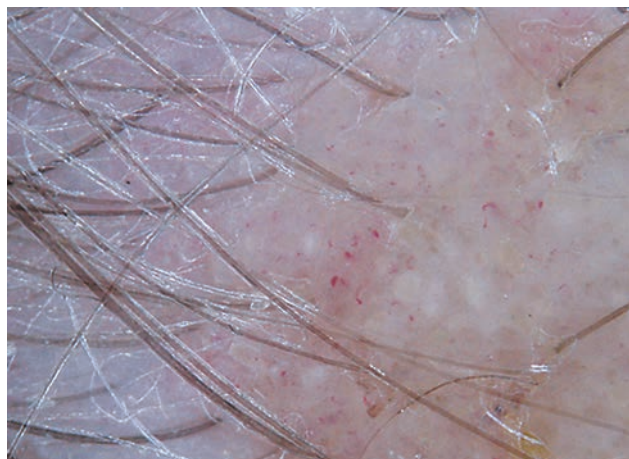


Рис. 2. Сосуды-шпильки при ДКВ

Лечение: гидроксихлорохином первые 4 нед 2 раза в сутки по 200 мг, затем – 200 мг в сутки; в очаги поражения – триамцинолон ацетонид каждые 4 нед с/без топических кортикостероидов (КС) I и II класса. Эффективны короткие курсы преднизолона. Могут применяться системные ретиноиды (изотретиноин 40 мг 2 раза в день, ацитретин 50 мг в день). В резистентных случаях – системные иммуносупрессоры (метотрексат, азатиоприн) [7].

Красный плоский лишай (КПЛ) представлен такими клиническими разновидностями: классический КПЛ; фронтальная фиброзирующая алопеция (ФФА); синдром Грэма Литтла [7].

Классический КПЛ наблюдается к 50 годам у женщин, поражает теменную область, субъективно – зуд, жжение, участки облысения небольшие, соединяются между собой. Типичные очаги при КПЛ характеризуются фолликулярным гиперкератозом и перифолликулярной эритемой [9].

ФФА отмечается у женщин в постменопаузе, облысение с фронтальным или круговым смещением линии роста в виде ленты шириной 1–8 см. Фолликулярный гиперкератоз и перифолликулярную эритему можно обнаружить в краевой зоне роста волос. Дополнительным типичным признаком ФФА является алопеция бровей.

При синдроме Грэма Литтла наблюдаются очаги КПЛ на коже головы, нерубцовая алопеция в аксиллярной и лобковой зоне, фолликулярный гиперкератоз на туловище, алопеция бровей.

При дерматоскопической картине: КПЛ – отсутствие фолликулярных отверстий, ветвящиеся сосуды вокруг устьев фолликулов (рис. 3); ФФА – отсутствие фолликулярных отверстий, прифолликулярный фиброз, перифолликулярная эритема, ветвящиеся капилляры.

Лечение: КПЛ – внутриочаговые инъекции триамцинолона ацетонида каждые 4–6 нед и топические КС I и II класса, при ФФА – более низкие внутриочаговые дозы триамцинолона ацетонида + аппликации КС и миноксидила. Назначается доксициклин по 100–200 мг в сутки в течение 3–6 мес. В острых



Рис. 3. Отсутствие фолликулярных отверстий, ветвящиеся сосуды вокруг устьев фолликулов при КПЛ

стремительно прогрессирующих случаях – системные КС. Возможно назначение противомаларийных препаратов, гризеофульвина [7, 10].

С помощью дерматоскопии при ДКВ волосистой части наблюдались характерные признаки данного дерматоза – сосуды-шпильки и роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, при псевдопелладе Брока – очаги фиброза и разветвленные сосуды, при КПЛ – отсутствие фолликулярных отверстий, ветвящиеся сосуды вокруг устьев фолликулов.

Таким образом, дерматоскопическое исследование может оказать помощь при постановке

диагноза псевдопеллады Брока, ДКВ, КПЛ волосистой части головы. Данные заболевания важно диагностировать на ранних стадиях с целью назначения адекватного лечения, предотвращающего развитие атрофии. При помощи дерматоскопического метода можно проследить течение процесса в динамике и оценить эффективность проведенной терапии.

Рубцовые алопеции требуют тщательной диагностики, ранней постановки диагноза и начала терапии; чем дольше существует алопеция, тем труднее ее дифференциальная диагностика и лечение.

Список литературы

1. Верхогляд И.В. Рубцовая алопеция: случаи псевдопеллады Брока [Текст] / И.В. Верхогляд, И.В. Галлямова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 2. – С. 84–87.
2. Елькин В.Л. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы [Текст] / В.Л. Елькин, Л.С. Митрюковский, Т.Г. Седова. – Пермь: Звезда, 2004. – 946 с.
3. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии [Текст] / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
4. Мядляц О.Д. Морфофункциональная дерматология [Текст] / О.Д. Мядляц, В.П. Адашкевич. – Минск: Медлит, 2006. – 752 с.
5. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи [Текст] / М.А. Пальцев, Н. Потеев, И.А. Казанцева и др. – Москва: Медицина, 2005. – 484 с.
6. Третьякова Н.Н. Дифференциальная диагностика и принципы терапии основных эритематосквамозных поражений кожи лица (клиническая лекция) [Текст] / Н.Н. Третьякова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 115–124.
7. Трюб Р. Рубцующая алопеция [Текст] / Р. Трюб // Дерматолог. – 2016. – № 2. – С. 136–145.
8. Уилкинсон Д.Д. Дерматология [Текст] / Д.Д. Уилкинсон, С. Шоу, Д.И. Ортон. – Москва: Медлит, 2007. – 208 с.
9. Хабиф Т. Кожные болезни: Диагностика и лечение [Текст] / Т.П. Хабиф. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – 672 с.
10. Mirmirani P. Lichen planopilaris treated with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist [Text] / P. Mirmirani, P. Karnik // Arch Dermatol. – 2009. – № 145. – P. 1363–1366.
11. Ross E.K. Update on primary cicatricial alopecias [Text] / E.K. Ross, E. Tan, J. Shapiro // J Am Acad Dermatol. – 2005. – № 53. – С. 1–37.
12. Somani N. Cicatricial alopecia: classification and histopathology [Text] / N. Somani, W.F. Bergfeld // Dermatol Ther. – 2008. – № 21. – С. 221–237.
13. Stefanato C.M. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis [Text] / C.M. Stefanato // Histopathology. – 2010. – № 56. – С. 24–38.

References

1. Verhogyad IV, Gallyamova IV. Rubtsovaya alopetsiya: sluchai psevdopelady Broka (Scarring alopecia: cases of the Broc's pseudopelade). Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2009;2:84–87.
2. Elkin VL, Mityukovsky LS, Sedova TG. Redkiye dermatozy i dermatologicheskiye sindromy (Rare dermatoses and dermatological syndromes). Perm, Russia: The Star, 2004. 946 p.
3. Mavrov II, Bolotnaya LA, Serbina IM. Osnovy diagnostiki i lecheniya v dermatologii i venerologii (Fundamentals of diagnosis and treatment in dermatology and venereology). Kharkov: The fact, 2007. 792 p.
4. Myadlyats OD, Adaskevich VP. Morfofunktsional'naya dermatologiya (Morphofunctional dermatology). Minsk: Medlit, 2006. 752 p.
5. Pal'tsev MA, Potekaev NN, Kazantseva IA, et al. Morfofunktsional'naya dermatologiya (Clinical and morphological diagnosis of skin diseases). Moscow: Medicine, 2005. 484 p.
6. Tret'yakova NN. Differentsial'naya diagnostika i printsipy terapii osnovnykh eritematoskvamoznykh porazheniy kozhi litsa (clinical lecture). Clinical dermatology and venereology. 2010;2:115–124.
7. Truyeb R. Rubtsuyushchaya alopetsiya (Rubbing alopecia). Dermatologist. 2016;2:136–145.
8. Wilkinson DD, Shaw S, Orton DI. Dermatologiya (Dermatology). Moscow: Medlit, 2007. 208 p.
9. Habib T. Kozhnyye bolezni: Diagnostika i lecheniye (Skin diseases: Diagnosis and treatment). Moscow: MEDPress-Inform, 2006. 672 p.
10. Mirmirani P, Karnik P. Lichen planopilaris treated with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist. Arch Dermatol. 2009;145:1363–1366.
11. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. J Am Acad Dermatol. 2005;53:1–37.
12. Somani N, Bergfeld WF. Cicatricial alopecia: classification and histopathology. Dermatol Ther. 2008;21:221–237.
13. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. Histopathology. 2010;56:24–38.

РУБЦЕВІ АЛОПЕЦІЇ (ПСЕВДОПЕЛАДА БРОКА, ДИСКОЇДНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК, ЧЕРВОНИЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ)

Є.М. Міхньова

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

У роботі наведені дані щодо класифікації рубцевих алопецій, клінічні особливості псевдопеллади Брока, дискоїдного червоного вовчака, червоного плоского лишая, критерії дерматоскопічної діагностики, лікування.

Ключові слова: рубцеві алопеції, класифікація, клінічні особливості, лікування.

CICATRICAL ALOPECIAS (BROCC PSEUDOPELADE, DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS, LICHEN PLANUS)

Y.N. Mikhnova

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The article contains information regarding the classification of cicatricial alopecias, the clinical features of Brocc pseudopelade, discoid lupus erythematosus, lichen planus, diagnostic dermatoscopic criteria, using treatment of cicatricial alopecias.

Key words: cicatricial alopecias, classification, clinical features, treatment.

Сведения об авторе:

Михнева Елизавета Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Роль хондропротекторов в лечении артропатического псориаза

И.А. Олейник¹, К.Е. Ищейкин², А.А. Гаврилюк¹

¹ ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

² ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Резюме

В статье приведены данные анализа динамики некоторых клинико-иммунологических показателей больных с артропатическим псориазом в процессе комплексной базовой терапии. Под наблюдением находились 66 пациентов с артропатическим псориазом в возрасте от 18 до 69 лет. Установлено более выраженное уменьшение клинико-иммунологических показателей у больных, которым в комплексное лечение был включен метотрексат и глюкозамина сульфат. Указанная схема комплексной терапии позволила снизить негативное влияние метотрексата на гиалиновый хрящ.

Ключевые слова: артропатический псориаз, эпидермальный фактор роста, интерлейкин-1 β , метотрексат, глюкозамина сульфат.

На современном этапе псориаз остается одним из наиболее распространенных хронических дерматозов. В последние годы отмечается рост заболеваемости, в том числе и среди лиц молодого возраста, увеличение числа случаев развития тяжелых форм дерматоза, резистентных к проводимой терапии, что приводит к инвалидизации больных и значительному снижению качества их жизни [4–7, 12].

Артропатический псориаз (АП) – одна из тяжелых форм псориаза, плохо поддается терапии и является ведущим фактором развития инвалидности в зрелом, трудоспособном возрасте приблизительно у 15% больных. Известно, что при АП поражаются не только суставы, но и периартикулярные ткани [6].

Клиническими исследованиями в настоящее время доказано, что при АП выделяют следующие формы: псориатический артрит, сопровождающийся преобладанием воспалительных проявлений в соединительной ткани (бурсит, энтезит, тендовагинит, лигаментит); псориатический остеоартроз, сопровождающийся преобладанием дегенеративно-дистрофических проявлений в соединительной ткани (лигаментоз); смешанные формы (псориатический артрит и псориатический артроз), которые

сопровождаются наличием воспалительных и дегенеративно-дистрофических проявлений в соединительной ткани; псориатическая артропатия [6].

До настоящего времени не существует единой концепции этиопатогенеза АП и вследствие этого – достаточно эффективных методов лечения. В связи с невозможностью проведения этиотропной терапии основным направлением лечения является воздействие на процесс воспаления – ключевой патогенетический механизм заболевания. В последние годы, за счет внедрения новых технологий, которые позволяют быстро уменьшить выраженность основных симптомов заболевания, достичь длительной ремиссии и повышения качества жизни, подходы к лечению АП изменились. Однако, несмотря на большой выбор препаратов и методов лечения больных АП, у некоторых пациентов не всегда отмечается выраженный клинический эффект от проводимой терапии или существуют противопоказания к ее назначению [4, 6, 8]. Кроме того, применение иммуносупрессивных препаратов может сопровождаться довольно серьезными побочными эффектами.

Сегодня наиболее распространенным способом лечения АП является базовая системная терапия антиметаболитами, действие которых заключается в блокаде ключевых этапов биосинтеза нуклеиновых

кислот и угнетении пролиферации тканей. С этой целью широко применяется метотрексат в дозах, которые зависят от степени тяжести и активности заболевания [4]. Метотрексат является золотым стандартом базисной терапии, влияет на кожный и суставной синдромы, но способствует процессам деструкции в костной и хрящевой тканях, что требует дополнительного медикаментозного вмешательства с целью нормализации дегенеративно-дистрофических процессов в костном и хрящевом метаболизме [5].

Цель исследования – изучить динамику некоторых клинико-иммунологических показателей у пациентов с АП в процессе комплексной базовой терапии.

Материалы и методы исследования

Исследование проходило в условиях отделения дерматологии, инфекционных и паразитарных заболеваний кожи ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

Под наблюдением находились 66 пациентов (40 мужчин и 26 женщин) с АП в возрасте от 18 до 69 лет с давностью заболевания от 1 года до 30 лет и более. Высокая степень активности воспалительного процесса была отмечена у 18,18% (12 человек), средняя – у 53,1% (35 человек) и минимальная – у 28,72% (19 человек).

Всем больным проводили общее клинико-лабораторное исследование, рентгенологическое исследование периферических суставов и суставов костей таза. Для оценки структурно-функционального состояния суставов использовали дистанционную термографию и ультразвуковое исследование в динамике. Проводилось динамическое исследование некоторых иммунологических показателей: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), эпидермального фактора роста (EGF) методом иммуноферментного анализа [2]. Известно, что EGF индуцирует пролиферацию эпидермальных, эпителиальных и эмбриональных клеток, регулирует дифференцировку тканей, способствует ангиогенезу, также EGF увеличивает высвобождение кальция из костной ткани и стимулирует резорбцию кости, воздействуя на остеобласты, которые выделяют фактор, активирующий остеокласты [3, 7, 9–11, 13, 14].

Лабораторную активность воспалительного процесса оценивали по наличию в сыворотке крови повышенного количества сиаловых кислот (СК), гликопротеидов (ГП) [2]. Динамику кожного процесса оценивали по индексам BSA и PASI. Оценка выраженности боли в суставах проводилась пациентами по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 см, где 0 см – отсутствие боли, 10 см – максимальная боль [1].

Все больные были разделены на следующие группы. В I группу вошли 22 пациента, которые в комплексном лечении получали цитостатик метотрексат и хондропротектор отечественного

производства Синарта (глюкозамина сульфат); II группу составили 23 человека, которые в комплексном лечении получали только цитостатик метотрексат; III группа – 21 пациент – получала традиционную терапию. Пациенты исследуемых групп были репрезентативны по полу и возрасту.

Системный препарат базовой терапии метотрексат использовался в комплексной терапии больных, у которых в анамнезе отсутствовал вирусный гепатит, которых не беспокоили боли в области печени и при клинико-лабораторном обследовании не было выявлено признаков поражения гепатобилиарной системы. Метотрексат назначался по интермиттирующей схеме по 5 мг через 12 ч 3–4 раза подряд один раз в неделю в течение 4 нед с последующим назначением по 7,5 мг (2,5 мг 3 раза в день) 1 раз в неделю. Доза и продолжительность лечения зависели от формы и степени тяжести заболевания, а также переносимости препарата.

Противовоспалительный, хондропротекторный препарат глюкозамина сульфат (Синарта) назначался на фоне базовой терапии по 400 мг (3,0 мл) внутримышечно через день курсом 20 инъекций в течение 40 дней. Известно, что глюкозамина сульфат обладает анальгезирующим действием, уменьшает выраженность артралгий, главным образом за счет его метаболической активности, способности угнетать активность ИЛ-1, лизосомальных ферментов, коллагеназы и фосфолипазы A2, также он снижает активность остеокластов, замедляет резорбцию костной ткани.

Базовая терапия проводилась с контролем артериального давления, показателей крови и функциональных проб печени и почек. При клинико-биохимическом наблюдении у больных не отмечено осложнений со стороны гепатобилиарной системы.

Статистический анализ результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2010. Применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), среднего квадратичного отклонения (y). Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования установлено, что среднее значение показателя выраженности боли в суставах по ВАШ у больных исследуемых групп уменьшилось. В результате комплексного лечения с применением метотрексата и глюкозамина сульфата у пациентов I группы данный показатель снизился достоверно на 49,62%, тогда как у больных II и III групп – только на 36,16 и 21,39% соответственно. Такая комплексная терапия позволила достичь более значительного купирования боли в суставах и уменьшить применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Анализ показателей соединительнотканного обмена до лечения показал достоверное повышение концентрации СК и ГП в сыворотке крови пациентов всех групп (I группа – $(202,5 \pm 9,02)$ и $(0,51 \pm 0,03)$ у. е., II группа – $(183,22 \pm 8,03)$ и $(0,43 \pm 0,03)$ у. е., III группа – $(181,76 \pm 5,27)$ и $(0,44 \pm 0,02)$, у. е., $p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями практически здоровых лиц ($(157,9 \pm 1,38)$ и $(0,33 \pm 0,01)$ у. е.). В динамике наблюдения после проведенного курса лечения отмечалось достоверное снижение уровня СК и ГП, более выраженное у больных I группы (на 17,16 и 26,07%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами II, III групп (на 9,17 и 14,43%, 2,24 и 2,86% соответственно).

При оценке концентрации некоторых иммунологических показателей (ИЛ-1 β и EGF) в исследуемых группах установлено, что до лечения у пациентов всех групп уровни ИЛ-1 β и EGF были достоверно повышенными: у больных I группы – на 458 и 479%, II группы – на 473 и 412%, III группы – на 460 и 413%, при этом отмечался достоверный рост данных показателей с увеличением степени активности воспалительного процесса. После лечения у пациентов I группы отмечалось достоверное более выраженное снижение уровней ИЛ-1 β и EGF в сыворотке крови на 54,57 и 46,34% по сравнению с лицами II, III групп, где вышеуказанные показатели снизились на 41,3 и 34,32%, 29,93 и 25,87% соответственно (см. таблицу). Более выраженное снижение уровней ИЛ-1 β и EGF у больных I группы подтверждает данные научной литературы об угнетении данных показателей глюкозамина сульфатом, уменьшении воспалительного процесса и замедлении процессов резорбции костной ткани [9–11].

После проведенного курса лечения констатировано статистически значимое уменьшение индексов PASI и BSA. Значительное улучшение достигнуто у 18 (27,28%) пациентов, улучшение – у 36 (54,54%).

При оценке результатов ультразвукового исследования суставов до лечения у больных выявлены разной степени выраженности изменения

состояния гиалинового хряща в виде неровности контуров, уменьшения толщины и наличия гиперэхогенных включений и/или островоспалительные изменения (выпот, отек периапартулярных тканей). Анализ результатов ультразвукового исследования суставов через 3 мес после начала терапии свидетельствует о более выраженном уменьшении островоспалительных изменений в пораженных суставах и сохранении толщины гиалинового хряща у пациентов I группы, уменьшении островоспалительных изменений, но усилении дегенеративно-дистрофических процессов в гиалиновом хряще больных II группы, что подчеркивает негативное влияние метотрексата на процессы деструкции в хрящевой ткани.

Выводы

Включение в комплексную терапию метотрексата в сочетании с глюкозамина сульфатом (Синарта) у больных АП является вполне обоснованным и эффективным:

- приводит к значительному улучшению у 27,28%, улучшению – у 54,54% пациентов;
- способствует угнетению воспалительного процесса, о чем свидетельствует статистически достоверное уменьшение индекса ВАШ, снижение уровней СК, ГП, ИЛ-1 β и EGF;
- позволяет достичь более значительного купирования боли в суставах и уменьшить использование нестероидных противовоспалительных препаратов;
- способствует замедлению дегенерации и стимулирует регенерацию суставного хряща, улучшает суставную функцию.

Таким образом, комплексное лечение пациентов с АП с применением метотрексата и глюкозамина сульфата позволяет замедлить, а в некоторых случаях и предотвратить прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений в хрящевой ткани и процессы резорбции в костной ткани, снижает негативное влияние метотрексата на гиалиновый хрящ и улучшает качество жизни.

Динамика некоторых иммунологических показателей у больных с АП в процессе лечения ($M \pm m$)								Таблица
Показатели	Практически здоровые лица (n = 20)	I группа (n = 22)		II группа (n = 23)		III группа (n = 21)		
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ИЛ-1β, пг/мл	4,48 ± 0,65	20,54 ± 1,07	8,85 ± 0,85 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001	22,15 ± 0,9	12,68 ± 0,88 p ₃ < 0,05	20,56 ± 1,49	14,49 ± 1,17	
EGF, пг/мл	113,72 ± 11,91	544,84 ± 25,27	302,06 ± 34,39 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	468,29 ± 29,41	308,4 ± 27,74 p ₃ > 0,05	469,2 ± 31,22	345,93 ± 23,01	

Примечание: p_1 – достоверность отличия показателей после лечения между I и II группами; p_2 – достоверность отличия показателей после лечения между I и III группами; p_3 – достоверность отличия показателей после лечения между II и III группами.

Сінарта – складова активного життя



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Сінарта®

Склад. *Саше:* діюча речовина: глюкозаміну сульфат; 1 саше містить глюкозаміну сульфату натрієвої солі у перерахуванні на 100% речовину 1,884 г, у перерахуванні на глюкозаміну сульфат 1,500 г; *допоміжні речовини:* аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, поліетиленгліколь (макрогол) 4000. *Ампула А:* діюча речовина: глюкозаміну сульфату натрієва сіль; 1 мл розчину містить глюкозаміну сульфату натрієвої солі у перерахуванні на 100% речовину — 251,25 мг, у перерахуванні на глюкозаміну сульфат — 200 мг, у перерахуванні на натрію хлорид — 51,25 мг; *допоміжні речовини:* лідокаїну гідрохлорид, вода для ін'єкцій; *ампула В:* (розчинник) діетаноламін, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А Х05. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування симптомів остеоартриту: болю та функціонального обмеження. **Протипоказання.** *Саше.* Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої із допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетонурією. Препарат Сінарта® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молюски, оскільки діюча речовина отримана із молюсків. Період вагітності та годування груддю. Дитячий вік до 18 років. *Ампули.* Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Алергія на молюсків. Кардіогенний шок. Виражена артеріальна гіпотензія. Тяжкі форми хронічної серцевої недостатності. Знижена функція лівого шлуночка. Атріовентрикулярна блокада II-III ступеня. Тяжка брадикардія. Синдром Адамса–Стокса. Судоми в анамнезі, спричинені застосуванням лідокаїну. Синдром слабкості синусового вузла. Тяжкі порушення функцій печінки. Гіповолемія. Міастенія. **Побічні реакції.** *З боку травної системи:* біль у шлунку, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота, блювання; *з боку нервової системи:* головний біль, сонливість, втомлюваність, запаморочення, оніміння язика і губ, світлобоязнь, порушення сну, порушення зору, диплопія, сплутаність свідомості, м'язові спінання, після застосування високих доз — шум у вухах, збуджений стан, парестезії, судоми; *з боку імунної системи:* алергічні реакції; дуже рідко — анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок, генералізований експлозивний дерматит. **Категорія відпуску.** За рецептом. Саше. Р. п. МОЗ України № UA/14774/01/01. Ампули. Р. п. МОЗ України № UA/12122/01/01.

Список литературы

1. Годзенко А.А. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах [Текст] / А.А. Годзенко, Ю.Л. Корсакова, В.В. Бадюкин // Современная ревматология. – 2012. – № 2. – С. 66–76.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 2-е изд., перераб. и доп. [Текст] / В.С. Камышников. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
3. Кашутин С.Л. Содержание эпидермального фактора роста у больных псориазом и atopическим дерматитом [Текст] / С.Л. Кашутин, Ю.С. Дегтяр // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 49–51.
4. Коротаева Т.В. Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита [Текст] / Т.В. Коротаева, Е.В. Насонов, В.А. Молосков // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 1–7.
5. Кутасевич Я.Ф. До питання про стан сполучнотканного обміну при тривалій цитостатичній терапії у хворих на тяжкі хронічні дерматози [Текст] / Я.Ф. Кутасевич, Г.К. Кондакова, І.О. Олійник // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 3 (57). – С. 80–85.
6. Кутасевич Я.Ф. Иммуносупрессивная терапия больных артропатическим псориазом: Метод. рекомендации [Текст] / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник – К., 2011. – 19 с.
7. Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Саруханова А.Г., Савватеева М.В. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом [Текст] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 4–6.
8. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом [Текст] / М.В. Ахлупкина, А.А. Свистунов, А.Л. Бакунев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал – 2011. – Том 7, № 2. – С. 434–437.
9. Роль эпидермального фактора роста и его рецептора в развитии онкопатологии // VIII Международная научно-практическая конференция «Наука в информационном пространстве – 2012» (4–5 октября 2012 г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.confcontact.com/2012/10/04/bi2burakovsky.htm>.
10. Effect of psoriasis activity on epidermal growth factor (EGF) and the concentration of soluble EGF receptor in serum and plaque scales syndrome / I. Flisiak, M. Sztetling-Jaworowska, A. Baran [et al.] [Text] // Clin. Exp. Dermatol. – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 461–467.
11. Ivdrá I. The influence of EGF and its receptor on keratinocyte proliferation and differentiation in pathogenesis of psoriasis [Text] / I. Ivdrá, I. Hartmane, I. Mikazšns // Medicina. – 2010. – Vol. 755. – P. 122–134.
12. Naldi I. The clinical spectrum of psoriasis [Text] / I. Naldi, D. Gambini // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25, № 9. – P. 510–518.
13. Nestle F.O. Psoriasis [Text] / O.F. Nestle // Curr Dir Autimmun. – 2008. – Vol. 10. – P. 65–75.
14. Serum epidermal growth factor in patients suffering from psoriasis [Text] / A. Pietrzak, B. Lecewicz-Torun, I. Jazienicka [et al.] // Clin. Investig. – 1998. – Vol. 4, № 2. – P. 308–313.

References

1. Godzenko AA, Korsakova YuL, Badokin VV. Metody otsenki vospalitel'noy aktivnosti i effektivnosti terapii pri spondiloartritah (The methods of assessment of inflammatory activity and effectiveness of treatment in spondyloarthritis). Sovremennaya revmatologiya. 2012;2:66–76.
2. Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike. – 2-e izd., pererab. i dop. (Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics). M.: Medpress-inform, 2004. 920 p.
3. Kashutin SL, Degtyar Yu S. Soderzhanie epidermal'nogo faktora rosta u bolnykh psoriazom i atopicheskim dermatitom (The epidermal growth factor in patients with psoriasis and atopic dermatitis). Tsitokiny i vospalenie. 2008;7(2):49–51.
4. Korotaeva TV, Nasonov EV, Moloskov VA. Ispolzovanie metotreksata v lechenii psoriaza i psoriaticheskogo artrita (The use of methotrexate in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis). Sovremennaya revmatologiya. 2013;2:1–7.
5. Kutasevich YaF, Kondakova GK, Oliynik IO. Do pitannya pro stan spoluchnotkaninogo obminu pri trivaly tsitostatichny terapii u hvorih na tyazhki khronichni dermatози (On the status of connective tissue exchange during long cytostatic therapy in patients with severe chronic dermatosis). Dermatologiya ta venerologiya. 2012;3(57):80–85.
6. Kutasevich YaF, Oliynik IO. Immunosuppressivnaya terapiya bolnykh artropaticheskimi psoriazom (On the status of connective tissue exchange during long cytostatic therapy in patients with severe chronic dermatosis). Metod. rekomendatsii. K.: 2011. 19 p.
7. Markusheva LI, Samsonov VA, Saruhanova AG, Savvateeva MV. Otsenka produktsii razlichnykh tsitokinov u bolnykh psoriazom (Evaluation of the production of different cytokines in patients with psoriasis). Vestnik dermatologii i venerologii. 2004;4:4–6.
8. Ahlupkina MV, Svistunov AA, Bakulev AL, et al. Osobennosti narusheniya v sisteme tsitokinov i lipidnogo obmena u bolnykh psoriazom (Features of disorders in the system of cytokines and lipid metabolism in patients with psoriasis). Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;7(2):434–437.
9. Rol epidermal'nogo faktora rosta i ego retseptora v razviti onkopatologii // VIII Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Nauka v informatsionnom prostranstve – 2012» (4–5 oktyabrya 2012 g.) (The role of the epidermal growth factor and its receptor in the development of oncology). Available from: <http://www.confcontact.com/2012/10/04/bi2burakovsky.htm>.
10. Flisiak I, Sztetling-Jaworowska M, Baran A, et al. Effect of psoriasis activity on epidermal growth factor (EGF) and the concentration of soluble EGF receptor in serum and plaque scales syndrome. Clin. Exp. Dermatol. 2014;39(4):461–467.
11. Ivdrá I, Hartmane I, Mikazšns I. The influence of EGF and its receptor on keratinocyte proliferation and differentiation in pathogenesis of psoriasis. Medicina. 2010;755:122–134.
12. Naldi I, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. Clin. Dermatol. 2007;25(9):510–518.
13. Nestle FO. Psoriasis. Curr Dir Autimmun. 2008;10:65–75.
14. Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Jazienicka I, et al. Serum epidermal growth factor in patients suffering from psoriasis. Clin. Investig. 1998;4(2):308–313.

РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ЛІКУВАННІ АРТРОПАТИЧНОГО ПСОРИАЗУ

І.О. Олійник¹, К.Є. Іщейкін², О.А. Гаврилюк¹

¹ ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

² ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

Резюме

У статті наведено дані аналізу динаміки деяких клініко-імунологічних показників хворих на артропатичний псоріаз у процесі комплексної базової терапії. Під наглядом було 66 пацієнтів з артропатичним псоріазом віком 18–69 років. Встановлено більш виражене зменшення клініко-імунологічних показників у хворих, яким у комплексне лікування було включено метотрексат і глюкозаміну сульфат. Зазначена схема комплексної терапії дала змогу знизити негативний вплив метотрексату на гіаліновий хрящ.

Ключові слова: артропатичний псоріаз, епідермальний фактор росту, інтерлейкін-1β, метотрексат, глюкозаміну сульфат.

THE ROLE OF CHONDROPROTECTORS IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

I.O. Oliynyk¹, K.E. Ishcheikin², O.A. Havryliuk¹

¹ SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

² HSEE of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy»

Abstract

The data of the dynamic analysis of some clinical and immunological indicators in patients with psoriatic arthritis during the course of complex basic treatment is presented in the article. We observed 66 patients with psoriatic arthritis in age from 18 to 67 years. A more pronounced decrease in clinical and immunological parameters was revealed in patients who received methotrexate and glucosamine sulfate for complex treatment. This scheme of complex treatment allowed to reduce the negative impact of methotrexate on hyaline cartilage.

Key words: arthropathic psoriasis, epidermal growth factor, interleukin-1β, methotrexate, glucosamine sulfate.

Сведения об авторах:

Олейник Ирина Александровна – д-р мед. наук, главн. науч. сотр. отдела дерматологии, инфекционных и паразитарных заболеваний кожи ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

Ищейкин Константин Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней и медицины неотложных состояний с кожными и венерическими заболеваниями ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Гаврилюк Александра Анатольевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отдела научно-аналитической работы в дерматологии и венерологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

Оптимізація терапії хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом з урахуванням динаміки низки показників регулюючих систем гомеостазу

В.П. Федотов, К.А. Веретельник

Запорізький державний медичний університет

Резюме

У статті наведені результати порівняльного аналізу клінічних проявів, перебігу у хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом, даних імунологічних досліджень, функції печінки, психоемоційного статусу, стану окислювальної модифікації білків: альфа-дегідфенілгідрозони (АФГ) та кетондинітрофенілгідрозони (КФГ), активності монооксид синтази (NO-синтази), що дало змогу виявити різні рівні порушень і виділити дві клініко-терапевтичні групи. Ці хворі диференційовано, додатково до традиційної терапії отримали рекомендовані нами етіотропні і патогенетичні препарати (ітраконазол, глюкокортикостероїди, тіотриазолін, оверін, аторакс, міасер, еліміналь-гель, зовнішньо – пасту сульсена). У 60 хворих основної групи на відміну від групи порівняння (30 хворих на псоріаз без мікозу і 20 хворих на псоріаз з маласезіозом), які отримали традиційну терапію (нейровітан, глюконат кальцію, аевіт, адаптол, алерон, зовнішньо – молескін С), ми отримали як найближчі, так і віддалені позитивні результати терапії. Після лікування в основній групі, на відміну від груп порівняння, відзначені позитивні зміни в імунному статусі, рівні NO-синтази, окислювальній модифікації білків і печінкових пробах.

Ключові слова: псоріаз, оксид азоту, білок, печінка, імунітет, лікування, маласезіоз.

Вступ

Псоріаз відносять до найбільш поширених дерматозів у світі. На цю хворобу страждають до 3% населення земної кулі [2, 3, 5]. За даними численних літературних повідомлень, цей дерматоз посідає перше місце в структурі дерматологічної патології [8, 9].

Незважаючи на те що існує достатня кількість досліджень, присвячених вивченню різноманітних аспектів проблеми псоріазу, багато його ланок лишаються нез'ясованими. Однією з основних гіпотез розвитку псоріазу вважають спадкову [4, 13]. В механізмах розвитку псоріазу суттєве значення приділяється імунним змінам, патології нервової та ендокринної систем, обмінним зсувам та ін. [1, 14].

На розвиток та перебіг псоріазу негативно впливають супутні патології внутрішніх органів і різні інфекційні фактори (віруси, гриби, піококи та ін.).

Нашу увагу привернула дуже поширена грибна інфекція – маласезіоз, яка спричиняється дріжджоподібними ліпофільними грибами [7, 12].

Ефективність методів терапії псоріазу залежить від багатьох чинників, а тому лікування цього дерматозу є одним з важливих і складних завдань сучасної дерматології. Лікування псоріазу насамперед визначається його стадією та індивідуальними особливостями пацієнтів, а також патогенністю мікробіоти, що є одним з чинників розвитку хвороби [6, 15, 16]. Подальше дослідження перебігу псоріазу, що ускладнюється маласезіозом шкіри, необхідне у зв'язку з тим, що запропоновані на сьогодні численні методи та засоби для лікування псоріазу часто є недостатньо ефективними, і це потребує розроблення нових підходів до терапії.

Мета роботи: оптимізація терапії хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом з урахуванням активності

моноксид синтази (NO-синтази), окислювальної модифікації білків, імунного статусу, функції печінки.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 110 хворих на псоріаз, з них 80 – із супутнім маласезіозом. Обмежений бляшковий псоріаз у стаціонарній стадії діагностовано у 85 пацієнтів, розповсюджений в прогресуючій стадії – у 25. Основна група, яка отримувала додатково до традиційної терапії рекомендовані нами диференційовані препарати, складалася з 60 хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом. До груп порівняння увійшли 30 хворих на псоріаз без мікозу і 20 хворих на псоріаз з маласезіозом, які отримували тільки традиційну терапію.

Діагноз маласезіозу встановлювався на підставі характерних клінічних проявів, мікроскопічних досліджень (клітини грибів), верифікації роду у результаті посіву на середовище Сабуро під шар оливкового масла. Мікроскопія проводилась для виявлення псевдоміцеляльної форми дріжджоподібних ліпофільних грибів при вивченні нативного (з 10% розчином КОН) і забарвленого водним розчином метиленового синього просвітленого препарату. При бактеріологічному дослідженні виявляли та ідентифікували гриби роду *Malassezia* на середовищі Сабуро з додаванням 5,0 мл стерильного оливкового масла. Виразений ріст колоній гриба роду *Malassezia* відмічається на 3–6-й день, колонії білувато-кремового кольору, вершкоподібної консистенції. Для визначення морфологічних особливостей збудника і верифікації роду проводилось як макроскопічне, так і мікроскопічне дослідження культури гриба.

Імунологічні дослідження проводились за загальноприйнятою методикою імунофенотипування лейкоцитів за диференційованими антигенами (CD-рецепторами) за допомогою моноклональних антитіл набору «Клоноспектр». Визначали CD3+, -4+, -8+, -4+/-8+, -16+, -19+, -25+, -95+. Визначення вмісту імуноглобулінів IgA, IgM, IgG проводили за допомогою класичного методу радіальної імунодифузії. Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали за загальноприйнятою методикою з визначенням фагоцитарного числа (ФЧ) і фагоцитарного індексу (ФІ). Бактерицидну активність нейтрофілів визначали за допомогою тесту відновлення нитросинього тетразолію (НСТ-тест).

Рівень цитокінів у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу на автоматичному фотометрі для мікропланшетів Stat Fax (США). Визначали рівень інтерлейкіну-4 (IL-4), IL-1 β , фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) [11].

З метою оцінки психоемоційного статусу у хворих на псоріаз вивчали тест «Шкала Зунга» для самооцінки депресії, тест Шихана з визначенням показників тривожності, якості життя PDI.

Дослідження ступеня окислювальної модифікації білків проводилось у сироватці крові за методикою B. Halliwell (1999). Проби спектрофотометрували при довжині хвиль 270 нм та 363 нм, ступінь окислювальної

модифікації білків оцінювався в одиницях оптичної щільності, віднесених до 1 г білка.

Визначення активності NO-синтази проводилось за методикою Гріса (2005), концентрація NO розраховувалась за калібровочною кривою з перерахунком на загальний білок і наводилась у нмоль/г білка/хв.

Біохімічні дослідження (загальний білок, глюкоза, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди) проводились за Стандартами надання медичної допомоги в Україні МОЗ України № 312 від 08.05.2009 [10].

Отримані дані оброблювались з використанням програми Microsoft Excel. Статистичну значимість порівнюваних показників з нормальним розподілом встановлювали з використанням t-критерію Стюдента для середніх величин і F-критерію Фішера для дисперсії. Аналізовані дані представлені як «середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm n$)», рівень значущості $p < 0,05$.

Розв'язання багатовимірних задач класифікації для визначення клініко-патогенетичної неоднорідності результатів, отриманих у хворих, та виділення клініко-терапевтичних груп проводилося за допомогою кластерного аналізу. Для концентрації ключового для кластерного аналізу поняття «близькості» або «відстані» між точками в багатовимірному просторі, що містить досліджувану вибірку, використано метрику, що спирається на об'єктивно існуючу кореляційну залежність між випадковими змінними. Як показник цієї залежності застосовано вибіркові коефіцієнти кореляції; багатовимірний кореляційний аналіз досліджених даних проведено за методикою обчислення вибірових коефіцієнтів кореляції за Ван дер Варденом Б.Л. (1960).

Результати та їх обговорення

При дослідженні хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом, на відміну від хворих без мікозу, встановлено значні порушення імунного статусу, функції печінки, виявлено наявність синдрому ендогенної інтоксикації, значне підсилення процесів метаболізму NO-синтази, особливо у хворих з розповсюдженими формами дерматозу в стадії прогресування.

Отримані нами результати аналізу клінічних особливостей і перебігу псоріазу із супутнім маласезіозом, вивчення імунного статусу і низки показників регулюючих систем гомеостазу показали, що хворі на псоріаз з наявністю мікозу були клінічно і лабораторно різні. Тому виникла необхідність проведення кластерного аналізу всіх отриманих даних. Підсумки цього аналізу показали, що у хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом шкіри виявлені статистично достовірно різні рівні клініко-лабораторних зрушень. Отримані нами дані дали можливість у залежності від встановлених рівнів зрушень об'єднати хворих у дві клініко-терапевтичні групи, що проявлялось відмінностями скарг, аналізу, особливостями клінічних проявів як псоріазу, так і маласезіозу, виразністю змін показників імунного статусу,

мікробіоценозу шкіри, біохімічних змін. Ці показники в групах корелювали між собою з більшим ступенем статистичної достовірності ($p < 0,01$), ніж при розподілі груп за стадіями псоріазу, що об'єктивно свідчить про наявність виразного клініко-лабораторного взаємозв'язку і взаємообумовленості псоріазу і супутнього маласезіозу шкіри.

Першу групу становили 50 хворих на псоріаз переважно з локалізованими формами бляшкового та інтертригінозного дерматозу в стаціонарній стадії захворювання. У цих хворих діагностовано незапальні поверхневі форми маласезіозу (простий пітіріаз волосистої частини голови, гнейс, себорейний дерматит, екзематид Дар'є), негнійний фолікулярний маласезіоз (комедони, негнійний фолікуліт), які були обумовлені в основному *Malassezia furfur*, *Malassezia pachydermatis*, Індекс PASI = $(23,45 \pm 2,0)$. У психологічному статусі переважали незначні психоемоційні розлади.

В імунному стані у хворих першої групи відзначені: фагоцитарний індекс (ФІ) – $(53,2 \pm 3,43)$; фагоцитарне число (ФЧ) – $(5,9 \pm 0,39)$; нейтрофіли – $(5,2 \pm 0,29) \times 10^9/\text{л}$; НСТ-тест – $(17,4 \pm 1,2)\%$; лейкоцити – $(5,86 \pm 0,38) \times 10^9/\text{л}$; лімфоцити – $(1,21 \pm 0,12) \times 10^9/\text{л}$; CD3+ – $(0,86 \pm 0,06) \times 10^9/\text{л}$; CD4+ – $(0,43 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$; CD8+ – $(0,32 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$; CD16+ – $(0,31 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$; CD22+ – $(0,3 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л}$; CD4/CD8+ – $(1,29 \pm 0,02)$; IgG – $(16,4 \pm 1,2)$ г/л та IgM – $(1,8 \pm 0,12)$ г/л; IL-1 β – $(28,4 \pm 2,4)$ пг/мл; IL-4 – $(5,1 \pm 0,21)$ пг/мл; ФНП- α – $(24,2 \pm 2,4)$ пг/мл.

Альфадегідфенілгідразона (АФГ) спонтанна – $(5,2 \pm 0,28)$ од. опт. щіл.; АФГ стимульована – $(12,4 \pm 0,52)$ од. опт. щіл.; кетондинітрофенілгідразона (КФГ) спонтанна – $(3,81 \pm 0,24)$ од. опт. щіл.; КФГ стимульована – $(8,12 \pm 0,34)$ од. опт. щіл.; NO-синтаза – $(11,8 \pm 0,05)$ нмоль/мг білка/хв.; загальний білок – $(47,2 \pm 0,3)$ г/л; глюкоза – $(5,3 \pm 0,18)$ ммоль/л; АлАТ – $(27,8 \pm 1,6)$ од./л; АсАТ – $(22,4 \pm 2,2)$ од./л; холестерин – $(4,7 \pm 0,2)$ ммоль/л; холестерин ЛПВЩ – $(1,24 \pm 0,14)$ мкмоль/л; холестерин ЛПНЩ – $(4,1 \pm 0,2)$ мкмоль/л; тригліцериди – $(1,5 \pm 0,2)$ ммоль/л.

Друга група складалася з 30 хворих на псоріаз в основному з розповсюдженими формами бляшкового псоріазу в стадії прогресування. Прояви маласезіозу були у вигляді маласезійного пустульозу, різнобарвного лишая, комедонів, що обумовлений *M. furfur*, *Malassezia globosa*. Індекс PASI був $(29,4 \pm 2,1)$. У психологічному стані переважали депресивні реакції.

В імунному статусі у хворих другої групи спостерігались: ФІ – $(42,3 \pm 4,4)$; ФЧ – $(40,8 \pm 4,6)$; нейтрофіли – $(4,81 \pm 0,22) \times 10^9/\text{л}$; НСТ-тест – $(14,8 \pm 1,64)\%$; лейкоцити – $(4,86 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$; лімфоцити – $(0,96 \pm 0,12) \times 10^9/\text{л}$; CD3+ – $(0,64 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$; CD4+ – $(0,39 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л}$; CD8+ – $(0,29 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$; CD16+ – $(0,26 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$; CD22+ – $(0,44 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$; CD4/CD8+ – $(1,12 \pm 0,01)$; IgG – $(19,1 \pm 0,7)$ г/л та IgM – $(2,7 \pm 1,3)$ г/л; IL-1 β – $(35,4 \pm 3,1)$ пг/мл; IL-4 – $(6,1 \pm 0,18)$ пг/мл; ФНП- α – $(36,4 \pm 4,1)$ пг/мл.

АФГ (спонтанна) – $(6,5 \pm 0,31)$ од. опт. щіл.; АФГ (стимульована) – $(15,1 \pm 0,6)$ од. опт. щіл.; КФГ (спонтанна) – $(4,2 \pm 0,24)$ од. опт. щіл.; КФГ (стимульована) – $(12,2 \pm 0,38)$ од. опт. щіл.; NO-синтаза – $(14,8 \pm 0,06)$ нмоль/мг білка/хв.; загальний білок – $(45,4 \pm 0,2)$ г/л; глюкоза – $(6,2 \pm 0,1)$ ммоль/л; АлАТ – $(44,4 \pm 2,8)$ од./л; АсАТ – $(39,2 \pm 2,8)$ од./л; холестерин – $(6,5 \pm 0,18)$ ммоль/л; холестерин ЛПВЩ – $(1,29 \pm 0,2)$ мкмоль/л; холестерин ЛПНЩ – $(4,92 \pm 0,3)$ мкмоль/л; тригліцериди – $(2,1 \pm 0,1)$ ммоль/л.

Таким чином, проведені нами порівняльні дослідження показали, що хворі на псоріаз, ускладнений маласезіозом шкіри, можуть бути науково обґрунтовано розподілені у 2 клініко-терапевтичні групи, які статистично значимо відрізняються за характером клінічних проявів, перебігом псоріазу і маласезіозу шкіри, змінами імунного статусу і біохімічних показників, психоемоційного стану.

Ми розробили оригінальну методику комплексної терапії хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом шкіри з диференційованим призначенням препаратів як етіологічної, так і патогенетичної та симптоматичної дії, зовнішніх засобів. Враховуючи досить складні механізми розвитку псоріазу, ефект можна отримати лише при комплексному індивідуальному лікуванні з використанням сучасних засобів і методів. При цьому усували фактори ризику, побутові та професійні шкідливості, супутні захворювання, які в нашому дослідженні представлені маласезіозом шкіри.

У комплексній терапії хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом шкіри використовували препарати, дія яких була спрямована на усунення виявлених нами патогенетичних змін, спільних для обох дерматозів, у тому числі імунного статусу, деяких регулюючих систем гомеостазу, функції печінки, біохімічних зрушень та ін. Препарати призначали диференційовано, в залежності від клініко-терапевтичних груп, використовуючи етіотропні й патогенетичні засоби. Для проведення терапії нами проводився ретельний збір анамнезу, виявлення провокуючих факторів, всебічне обстеження хворих у виділених групах. Звертали увагу на попереднє лікування і переносимість лікувальних засобів.

Патогенетична терапія призначалася досліджуваним хворим у всіх групах відповідно до загальноприйнятих рекомендацій з лікування псоріазу. Вибір лікарських препаратів і методів ґрунтувався на необхідності вплинути на різні ланки патогенезу псоріазу. Серед усіх препаратів ми виділили кілька основних груп: етіотропні, імуномодулювальні, гепатопротектори, гіпосенсибілізуювальні, антиоксиданти, ентеросорбенти, седативні, статини.

30 хворих на псоріаз без мікозу і 20 хворих із супутнім маласезіозом (перша і друга групи порівняння) проліковані традиційно. Ми рекомендували їм дієту, прийом нейровітану по 1 таблетці 3 рази на добу, ін'єкції глюконату кальцію 10% по 5–10 мл внутрішньом'язово № 10, аевіт по 1 капсулі двічі на добу 3 тиж,

адаптол по 1 таблетці тричі на добу 20 днів, алерон по 1 таблетці ввечері 20 днів, зовнішньо – молескін С. Аевіт має виражений антиоксидантний ефект, що є одним з головних завдань в процесі лікування, відновлює шкіру та уповільнює процеси ороговіння, а також активує поділ та дозрівання клітин шкіри, відновлює капілярне кровопостачання.

40 хворим першої клініко-терапевтичної групи рекомендували додатково до традиційної терапії прийом ітраконазолу по 100 мг двічі на добу після їжі протягом 14 днів, потім препарат призначали у вигляді пульс-терапії по 200 мг двічі на добу протягом 7 днів, потім – інтервал 3 тиж. Також хворим призначали з метою імуномодуляції тіотриазолін по 2,0 мл – 2,5% розчин внутрішньом'язово впродовж 10 днів, а потім по 1 таблетці двічі на добу 10 днів. Зі статинів з метою блокади печінкового ферменту, вироблення холестерину і стимуляції NO-синтази рекомендували аторис по 10 мг ввечері 4 тиж. Хворі першої групи отримували атаракс, який має виражену седативну та акантолітичну дію, по 1 таблетці двічі на добу 1–2 міс, а також еліміналь гель для виведення токсинів і нормалізації мікрофлори кишечника по 1 пакетику 3 рази на день за 1,5 год до приймання їжі № 12.

Зовнішня терапія полягала у втиранні 1% пасти сульсени у вологу шкіру волосистої частини голови, обличчя, шиї та всіх ділянок псоріатичного висипу, її залишали на 10–12 год, потім змивали водою з милом (Dove). Перші 7 днів щодня, потім 7 днів через день, а надалі – двічі на тиждень упродовж 1–2 міс. Одночасно на ділянки псоріатичного висипу – бетасалік у вигляді крему, а на волосисту частину голови – у вигляді шампуню.

20 хворим другої клініко-терапевтичної групи рекомендували прийом ітраконазолу, але впродовж 2 міс, на відміну від хворих першої групи. Враховуючи розповсюдженість висипу і прогресуючу стадію процесу, а також високі показники NO-синтази, хворим цієї групи призначали дексаметазон, 4–5 пігулок на добу вранці після приймання їжі. У подальшому, після усунення прогресування і початку регресії папул і бляшок, добову дозу зменшували на 0,5 таблетки кожні 5–7 днів, курс лікування – до 1 міс.

З метою усунення ендогенної інтоксикації призначали аевіт по 2 пігулки двічі на день, 3 тиж, а також еліміналь гель, як і хворим першої групи, але двома курсами. З метою імуномодуляції використовували новий вітчизняний препарат оверін (м. Харків), внутрішньом'язово по 250 мг через 48 год, 12 днів. Також цим хворим з метою усунення депресивних компонентів і нормалізації функції вегетативної нервової системи рекомендували прийом міасеру по 10 мг ввечері. Зовнішня терапія була аналогічна препаратам, які використовували для лікування хворих на псоріаз першої групи.

Оцінку ефективності розробленої нами диференційованої терапії проводили шляхом порівняльного аналізу клініко-лабораторних даних, отриманих у результаті лікування 60 досліджуваних хворих:

негативного впливу препаратів не відзначалося. Стабілізація і початок регресу проявів захворювання у пацієнтів наступали в середньому на 6–10-й дні лікування у хворих першої клініко-терапевтичної групи і на 11–14-й день – у хворих другої групи. У хворих груп порівняння ефект загальноприйнятої терапії відмічено на 15–18-й день. Позитивний клінічний ефект в основних групах хворих був отриманий на 18–22-й день лікування, а у хворих груп порівняння – на 24–28-й день. Термін лікування (втрата працездатності) у хворих двох основних груп не перевищував терміни, які рекомендовані нормативами МОЗ України. Водночас у 5 з 50 осіб групи порівняння ефект терапії був відсутній і навіть відмічена поява свіжих папул, синдром Кебнера, що потребувало додаткової терапії.

Повна ремісія в кінці курсу лікування досягнута у 12 з 50 пацієнтів групи порівняння, значне покращення – у 16 з 50, покращення – у 8 з 50. Водночас у хворих двох основних груп, які склалися з 60 пацієнтів, повна клінічна ремісія зареєстрована у 22 хворих, значне покращення – у 26 і покращення – у 12. При аналізі віддалених результатів лікування відмічена значна різниця у групах порівняння і основних групах при розвитку рецидивів. Так, ремісія менше 1 року відмічена у 25 з 50 хворих груп порівняння і лише у 2 з 60 хворих основних груп, які отримували рекомендовані засоби. Ремісія до 2 років відмічена у 35 з 60 хворих основних груп і в 14 з 50 хворих груп порівняння. Ремісія більше 2 років відмічена у 23 з 60 хворих основних груп і в 6 з 50 хворих груп порівняння.

У хворих, які отримували рекомендовану терапію, значно покращувався загальний психоемоційний статус, більш показово регресували елементи висипу, зменшувались запалення та індекс PASI з $(28,21 \pm 1,15)$ бала до лікування до $(7,5 \pm 0,52)$ бала після лікування (редукція індексу PASI – 73,41%). Водночас в групі порівняння PASI зменшувався з $(24,41 \pm 1,14)$ до $(12,2 \pm 0,88)$ бала (редукція індексу PASI – 50,0%). Ця різниця була статистично достовірна ($p < 0,05$). Дерматологічний індекс якості життя DIQJ зменшувався у пацієнтів основної групи з $(14,14 \pm 1,08)$ бала до лікування до $(6,32 \pm 0,52)$ бала після лікування, а в осіб груп порівняння з $(13,2 \pm 1,04)$ до $(8,38 \pm 0,81)$ бала, що було статистично значущим ($p < 0,05$).

Після проведеної терапії ми змогли відмітити зміни активності фагоцитів, особливо у хворих, які отримували рекомендовану нами терапію (основні групи – 60 пацієнтів), на відміну від 50 хворих пролікованих традиційно (групи порівняння). Так, ФІ статистично достовірно зростав в основній групі до $(82,4 \pm 1,48)$ (до лікування – $36,4 \pm 3,81$), ФЧ – $(7,1 \pm 0,11)$ (до лікування – $(3,36 \pm 0,48)$), НСТ-тест – $(19,8 \pm 1,8)\%$ (до лікування – $(15,1 \pm 1,68)\%$). У хворих на псоріаз (групи порівняння) після традиційної терапії зростав незначно лише ФІ – до $(6,42 \pm 2,8)$ (до лікування – $(36,4 \pm 3,81)$), ФЧ та НСТ-тест лише мав тенденцію до росту, але статистично невірогідно ($p <$

0,05). Рівень нейтрофілів у всіх досліджених хворих на псоріаз залишався без змін після лікування різними методиками.

Після лікування хворих основних груп статистично достовірно знижувався рівень IgG до $(13,2 \pm 1,1)$ г/л (до лікування – $(17,2 \pm 1,1)$ г/л), IgM – до $(1,8 \pm 0,6)$ г/л (до лікування – $(2,5 \pm 1,0)$ г/л). У хворих груп порівняння ці показники також зменшувались, але статистично недостовірно. Рівень IgA у всіх досліджуваних хворих на псоріаз залишався без змін після лікування.

У хворих основних груп після проведеної терапії, на відміну від хворих груп порівняння, які отримували традиційну терапію, відмічено статистично достовірно зростання абсолютної кількості CD3+ з $(0,46 \pm 0,02) \times 10^9$ /л до $(0,67 \pm 0,03) \times 10^9$ /л, CD4+ – з $(0,32 \pm 0,001) \times 10^9$ /л до $(0,52 \pm 0,02) \times 10^9$ /л при зниженні вмісту CD25+ з $(0,46 \pm 0,04) \times 10^9$ /л до $(0,31 \pm 0,02) \times 10^9$ /л, CD95+ – з $(0,38 \pm 0,02) \times 10^9$ /л до $(0,28 \pm 0,01) \times 10^9$ /л. Звертає на себе увагу зростання індексу CD4+/CD8+ після лікування (з $(0,9 \pm 0,02)$ до $(1,7 \pm 0,03)$). У хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом, які лікувались традиційно (група порівняння), ці показники також змінювались у позитивний бік, але вони були статистично недостовірні.

На відміну від хворих груп порівняння, після лікування у хворих основної групи спостерігались позитивні зміни в цитокіновому статусі. Так, знижувався рівень ФНП-α з $(36,2 \pm 4,2)$ до $(20,8 \pm 1,6)$ пг/мл; рівень IL-1β – з $(34,6 \pm 2,8)$ до $(26,2 \pm 2,1)$ пг/мл; рівень

IL-4 – з $(5,9 \pm 0,1)$ до $(3,82 \pm 0,2)$ пг/мл, які були статистично достовірні тільки у хворих, які отримували рекомендовані нами препарати.

Після лікування, особливо у хворих основних груп, які отримували рекомендовану нами терапію, відмічені позитивні зрушення рівня NO-синтази і показники окислювальної модифікації білків, функції печінки.

Як видно з таблиці 1, статистично достовірне зниження проявів ендогенної інтоксикації після лікування відмічено тільки у хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом, які отримували рекомендовану нами терапію. Водночас у хворих першої і другої груп порівняння, яким рекомендована традиційна терапія, показники АФГ та КФГ лише мали тенденцію до зниження, але це було недостовірно.

Як видно з таблиці 2, після проведеної терапії рівень NO-синтази статистично вірогідно знижувався в групах (основна і дві групи порівняння), але більш значимо – в групі хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом, які отримували рекомендований нами комплекс препаратів.

Як видно з таблиці 3, після традиційного лікування у 30 хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом (перша група порівняння) і 20 хворих на псоріаз із супутнім мікозом відмічена тенденція до нормалізації біохімічних показників, але статистично достовірно змінювались лише загальний білок, АлАТ, АсАТ, холестерин ЛПНЩ. Водночас у хворих на псоріаз, які отримували рекомендовану нами терапію, статистично достовірно зростав рівень загального білка, знижувались

Таблиця 1 Показники окислювальної модифікації білків у хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом до та після лікування					
Показник в од. опт. щільн.	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		До лікування (n = 110)	Без мікозу після лікування традиційними методами (I група порівняння) (n = 30)	З маласезіозом після лікування	
				Традиційними методами (II група порівняння) (n = 20)	Запропонованими нами методами (основна група) (n = 60)
АФГ спонтанна	4,491 ± 0,252	6,044 ± 0,318 **	5,9 ± 0,204	5,828 ± 0,214	4,632 ± 0,124*
АФГ стимульована	7,205 ± 0,843	13,382 ± 0,669 **	13,2 ± 0,502 **	12,892 ± 0,562 **	8,324 ± 0,622*
КФГ спонтанна	3,069 ± 0,184	3,972 ± 0,317 **	3,78 ± 0,2	3,638 ± 0,210	3,104 ± 0,101*
КФГ стимульована	5,532 ± 0,304	6,868 ± 0,452 **	6,72 ± 0,21 **	6,632 ± 0,318	5,724 ± 0,236*

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця вірогідна при порівнянні до і після лікування; ** $p < 0,05$ – різниця вірогідна при порівнянні даних хворих і контрольної групи.

Таблиця 2 Активність NO-синтази у хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом до та після терапії					
Показник в нмоль/мг білка/хв	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз до лікування (n = 80)	Хворі на псоріаз без мікозу після лікування традиційними методами (I група порівняння) (n = 30)	Хворі на псоріаз із маласезіозом після лікування	
				Традиційними методами (II група порівняння) (n = 20)	Рекомендованими нами методами (n = 60)
NO-синтаза	0,42 ± 0,07	13,35 ± 0,06 **	12,2 ± 0,01 **	10,4 ± 0,03* **	6,42 ± 0,04* **

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця вірогідна при порівнянні до і після лікування; ** $p < 0,01$ – різниця вірогідна при порівнянні даних хворих і контрольної групи.

Таблиця 3

Особливості біохімічних зрушень у хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом до та після терапії

Показники і одиниці виміру	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		До лікування (n = 110)	Без мікозу після лікування традиційними методами (I група порівняння) (n = 30)	З маласезіозом після лікування	
				Традиційними методами (II група порівняння) (n = 20)	Запропонованими методами (основна група) (n = 60)
Загальний білок, г/л	54,2 ± 0,31	45,3 ± 0,16 **	46,4 ± 0,13 **	47,4 ± 0,12 **	52,4 ± 0,24*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,35	6,1 ± 0,21 **	5,9 ± 0,16	6,0 ± 0,18 **	5,4 ± 0,31
АлАТ, од./л	24,6 ± 2,1	45,2 ± 2,85* **	39,6 ± 1,6* **	38,4 ± 1,8* **	32,8 ± 1,6* **
АсАТ, од./л	17,2 ± 3,1	41,2 ± 3,2 **	37,4 ± 2,6* **	38,1 ± 2,6* **	29,4 ± 2,2* **
Холестерин, ммоль/л	4,52 ± 0,3	6,3 ± 0,28* **	5,95 ± 0,24 **	6,1 ± 0,24 **	5,8 ± 0,18* **
Холестерин ЛПВЩ, мкмоль/л	1,26 ± 0,3	1,25 ± 0,11	1,26 ± 0,13	1,24 ± 0,12	1,25 ± 0,14
Холестерин ЛПНЩ, мкмоль/л	2,51 ± 0,18	5,13 ± 0,3* **	4,9 ± 0,18* **	4,88 ± 0,19* **	3,28 ± 0,09* **
Тригліцериди, ммоль/л	1,28 ± 0,16	2,1 ± 0,13* **	1,96 ± 0,15 **	1,94 ± 0,14 **	1,65 ± 0,12* **

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірні показники до лікування при порівнянні з групою контролю; ** $p < 0,05$ – достовірні показники при порівнянні їх за наявності мікозу і без маласезіозу.

рівні АлАТ, АсАТ, холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, але досягали рівня здорових осіб лише загальний білок і глюкоза. Інші показники, як у основній групі, так і в обох групах порівняння хоча і мали тенденцію до нормалізації, але статистично достовірно відрізнялись від показників у здорових осіб.

З урахуванням наявної залежності перебігу та клініко-патогенетичних поєднаних проявів псоріазу і маласезіозу шкіри, а також взаємозалежності прогресування та загострень цих дерматозів, комплекс заходів з профілактики рецидивів псоріазу у досліджуваних хворих було доповнено заходами, що запобігають розвитку рецидивів маласезіозу.

При диспансеризації досліджуваних хворих частота спостережень визначалась індивідуально 4–5 разів на рік. Хворим на псоріаз за необхідності призначали консультації терапевта, окуліста, ендокринолога, акушер-гінеколога, ЛОР-лікаря, стоматолога та інших фахівців.

Профілактика рецидивів псоріазу проводилася за допомогою виявлення тригер-факторів, що провокують загострення захворювання та запобігання їм.

Так, усім хворим, які отримували запропонований нами комплекс, додатково рекомендували нанесення 1% пасти Сульсена на вологу шкіру голови, обличчя, шиї та верхньої половини тулуба на 8–10 год

щотижня, а також призначення УФО в суберитемних дозах 2–3 рази на тиждень № 10 щомісяця.

Досліджуваним хворим рекомендувалося раціональне працевлаштування, усунення провокуючих факторів, дотримання дієти, періодичний прийом за необхідності седативних і антибактеріальних засобів, препаратів, регулюючих функцію печінки, імунного статусу та ін.

Надзвичайно важливо проводити планомірне лікування та диспансерне спостереження з приводу супутніх захворювань.

Висновки

1. Кластерний аналіз особливостей клініки та перебігу псоріазу і супутнього маласезіозу, а також результатів клініко-лабораторних змін дозволив об'єднати хворих у 2 клініко-терапевтичні групи в залежності від різних рівнів та характеру виявлених порушень.

2. У відповідності з виділеними клініко-терапевтичними групами розроблена комплексна диференційована терапія їх в доповнення до традиційного лікування хворих на псоріаз.

3. Відмічена достатньо висока ефективність запропонованої терапії хворих на псоріаз із супутнім маласезіозом, що підтверджено як найближчими, так і віддаленими результатами лікування, а також позитивними зрушеннями лабораторних даних.

Список літератури

- Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом [Текст] / А.Н. Беловол // Укр. журн. дермат., венерол., космет. – 2010. – № 1 (36). – С. 17–21.
- Дерматовенерология. Под ред. В.П. Федотов, А.Д. Дюдюна, В.И. Степаненко [Текст]. – Днепр.: Свидлер А.А., 2011. – 652 с.
- Дерматология, венерология: за ред. проф. В.И. Степаненко [Текст]. – Київ: КІМ, 2012. – 846 с.
- Зайцева О.В. Анализ мониторинговых показателей у больных распространенным псориазом [Текст] / О.В. Зайцева, Н.В. Жукова, Е.Г. Татузян, Л.В. Рощенюк // Экспериментальная та клінічна медицина. – 2009. – № 1. – С. 89–93.
- Кислицын А.М. Все о псориазе: питание, лечение, профилактика [Текст] / А.М. Кислицын. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. – 256 с.
- Копытова Т.В. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации

References

- Belovol AN. Disfunkcija sosudistogo jendotelija u bol'nyh psoriazom (Dysfunction of vascular endothelium in patients with psoriasis). Ukr. Journal. Dermat., Venereal., Cosmet. 2010;1(36);17-21.
- Dermatovenerologija (Dermatovenereology). Ed. Fedotov VP, Dyudyun AD, Stepanenko VI. Dnepropetrovsk: Svidler AA, 2011. 652 p.
- Dermatologija, venerologija (Dermatology, venereology). Ed. prof. Stepanenko VI. Kyiv: KIM Publishing House, 2012. 846 p.
- Zaitseva OV, Zhukova NV, Tatzian EG, Roshenyuk LV. Analiz monitoringovyh pokazatelej u bol'nyh rasprostranennym psoriazom (Analysis of monitoring parameters in patients with progressive psoriasis). Experimental and Clinical Medicine. 2009; 1:89-93.
- Kislitsyn AM. Vse o psoriaze: pitanie, lechenie, profilaktika (All about psoriasis: nutrition, treatment, prevention). Rostov-na-Donu: Phoenix, 2003. 256 p.
- Kopytova TV, Dmitrieva ON, Khimnina LN, Panteleeva GA. Okislitel'naja modifikacija belkov i oligopeptidov u bol'nyh hronicheskimi dermatozami s sindromom

АЕвіт®



**Ефективність в лікуванні захворювань:
атопічного дерматиту, вугрової хвороби, псоріазу
ДОВЕДЕНО!**



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: № UA/7362/01/01 від 16.08.17. Інформація для спеціалістів.
Призначено для розповсюдження на спеціалізованих заходах. Більше інформації на сайті aevit.com.ua

[Текст] / Т.В. Копытова, О.Н. Дмитриева, Л.Н. Химина, Г.А. Пантелева // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 6. – С. 25–31.

7. Кошкин С.В. К вопросу о патогенезе псориаза / С.В. Кошкин, Т.В. Черемных, С.С. Коробейникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 1. – С. 32–35.

8. Мирсаева А.Р. Закономерности нарушений системы гемостаза у больных псориазом [Текст] / А.Р. Мирсаева // Актуальные вопросы современной биохимии. – 2007. – С. 129–131.

9. Практическая дерматология. Под общей редакцией проф. Л.А. Болотной [Текст]. – Харьков, 2015. – 276 с.

10. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання [Електрон. ресурс]: [дод. До наказу МОЗ № 312 від 08.05.2009] // Стандарти надання мед. допомоги в Україні, МОЗ України, К., 2009.

11. Про подальший розвиток клінічної імунології в Україні: наказ МОЗ № 422 від 19.11.2002 [Текст] // Стандарти надання медичної допомоги в Україні / МОЗ України, К., 2002. – 22 с.

12. Федотов В.П. Особенности иммунорегуляторных процессов у больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью [Текст] / В.П. Федотов, В.А. Визир, Г.И. Макурина // Укр. журн. дермат., венерол., косметол. – 2015. – № 3 (58). – С. 18–22.

13. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population [Text] / J.M. Gelfand, S.R. Feldman, R.S. Stern // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51 (5). – P. 704–708.

14. Nestle F.O. Psoriasis [Text] / F.O. Nestle // Curr. Dir. Autoimmun. – 2008. – Vol. 10. – P. 65–75.

15. Rahman I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in CORD [Text] / I. Rahman, I.M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 219–242.

16. Well I.B. Oxidation modification of proteins an emerging mechanism of cell signaling [Text] / I.B. Well, J.G. Oh, A.R. Diers, A. Sandar // Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol. 3. – P. 369–378.

jendogennoj intoksikacii (Oxidative modification of proteins and oligopeptides in patients with chronic dermatoses with endogenous intoxication syndrome). Fundamental research. 2009;6:25-31.

7. Koshkin SV, Cheremnykh TV, Korobeynikova SS. K voprosu o patogeneze psoriaza (To the problem of the pathogenesis of psoriasis). Clinical Dermatology and Venereology. 2008;1:32-35.

8. Mirsaeva AR. Zakonomernosti narusheniy sistemy gemostaza u bol'nyh psoriazom (Patterns of hemostasis system disorders in patients with psoriasis). Actual Problems of Modern Biochemistry. 2007;129-131.

9. Prakticheskaja dermatologija (Practical dermatology): under the general editorship of prof. L.A. Bolotnaya. Kharkov, 2015. 276 p.

10. Pro zatverdzhennja klinichnih protokoliv nadannja medichnoji dopomogi hvorim na dermatovenerologichni zahvorjuvannja (On Approval of Clinical Guidelines on Medical Aid to Patients with Dermatovenerological Diseases) (Add. To the Order of the Ministry of Health № 312 dated May 08, 2009). Standards of Medical Assistance in Ukraine, Ministry of Health of Ukraine. Kyiv, 2009.

11. Pro podal'shij rozvitok klinichnoji imunologii v Ukraini: nakaz MOZ № 422 vid 19.11.2002 (On the Further Development of Clinical Immunology in Ukraine: Ministry of Healthcare Order No. 422 of 19.11.2002). Standards of Provision of Medical Aid in Ukraine, Ministry of Healthcare of Ukraine. Kyiv, 2002. 22 p.

12. Fedotov VP, Vizir VA, Makurina GI. Osobennosti immunoregulyatornyh processov u bol'nyh psoriazom v sochetanii s gipertonicheskoj bolezn'ju (Features of immunoregulatory processes in patients with psoriasis in combination with hypertonic disease). Ukr. Journ. Derma., Venereol., Cosmetol. 2015;3(58):18-22.

13. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. J. Am. Acad. Dermatol. 2004;51(5):704-708.

14. Nestle FO. Psoriasis. Curr. Dir. Autoimmun. 2008;10:65-75.

15. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in CORD. Eur. Respir. J. 2006;28:219-242.

16. Well IB, Oh JG, Diers AR, Sandar A. Oxidation modification of proteins an emerging mechanism of cell signaling. Frontiers in Physiology. 2012;3:369-378.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ МАЛАССЕЗИОЗОМ С УЧЕТОМ ДИНАМИКИ РЯДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМ ГОМЕОСТАЗА

В.П. Федотов, К.А. Веретельник

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме

В статье представлены результаты проведенного сравнительного анализа клинических проявлений, течения заболевания у больных псориазом с сопутствующим малассезиозом, данных иммунологических исследований, функции печени, психоэмоционального статуса, состояния окислительной модификации белков, активности монооксид синтазы (NO-синтазы), что позволило выявить разные уровни нарушений и выделить две клинико-терапевтические группы. Эти больные дифференцированно дополнительно к традиционной терапии получили рекомендованные нами этиотропные и патогенетические препараты (итраконазол, глюкокортикостероиды, тиотриазолин, оверин, аторакс, миасер, элиминал-гель, наружно – паста сульсена). У 60 больных основной группы, в отличие от группы сравнения (30 больных псориазом без микоза и 20 больных псориазом с малассезиозом), которые получили традиционную терапию (нейровитан, глюконат кальция, аевит, адаптол, алерон, наружно – молескин С), мы получили как ближайшие, так и отдаленные положительные результаты терапии. После лечения в основной группе, в отличие от групп сравнения, отмечены положительные изменения в иммунном статусе, уровне NO-синтазы, окислительной модификации белков и печеночных пробах.

Ключевые слова: псориаз, оксид азота, белок, печень, иммунитет, лечение, малассезиоз.

OPTIMIZATION OF THERAPY OF PATIENTS WITH PSORIASIS WITH CONCOMITANT MALASSEZIA INFECTION, TAKING INTO ACCOUNT THE DYNAMICS OF A NUMBER OF PARAMETERS OF THE REGULATORY SYSTEMS OF HOMEOSTASIS

V.P. Fedotov, K.A. Veretelnik

Zaporizhzhya State Medical University

Abstract

The article presents the results of a comparative analysis of clinical manifestations, the course of the disease, immunological research data, liver function, psychoemotional status, oxidative modification of proteins, NO-synthase level in patients with psoriasis and concomitant Malassezia infection, that allowed to reveal different levels of disorders and identify two clinical-therapeutic groups. These patients in addition to traditional therapy received the recommended etiotropic and pathogenetic drugs (itraconazole, glucocorticosteroids, Tiotriazoline, Overin, Atarax, Miaser, Elminal-gel, topical paste Sulsen). We received immediate and prolonged positive results of therapy in 60 patients of the main group, in contrast to the comparison group (30 patients with psoriasis without mycosis and 20 patients with psoriasis and Malassezia infection), who received traditional therapy (Neurovitan, Calcium gluconate, Aevit, Adaptol, Alerone, topical Moleskin C). Positive changes in the immune status, NO-synthase level, oxidative modification of proteins and liver samples were noted after treatment in the main group, unlike the comparison groups.

Key words: psoriasis, nitric oxide, protein, liver, immunity, treatment, Malassezia infection.

Відомості про авторів:

Федотов Валерій Павлович – д-р мед. наук, професор, зав. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; e-mail: ad900@ua.fm; тел.: (097) 585-95-13.

Веретельник Ксенія Олександрівна – очний аспірант кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; e-mail: kseniyaveretelnik@gmail.com; тел.: (098) 434-81-01.

Лечение больных крупнобляшечным псориазом методом электрофореза аутоплазмы крови

Н.В. Чухраев¹, Г.В. Терехов², И.П. Дмитренко²

¹ Научно-медицинский центр «Мединтех»

² ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины

Резюме

Псориаз является наиболее распространенным хроническим заболеванием кожи, которым страдают от 1 до 5% всех жителей планеты. Лечение псориаза является сложной задачей со многими неизвестными.

Авторами разработана и клинически апробирована инновационная технология лечения псориаза на основе безинъекционного введения аутоплазмы крови методом импульсного электрофореза. Предложенная технология обеспечивает трансдермальное введение плазмы крови через протоки потовых, сальных желез и стенки волосяных воронок. Освобожденные в процессе трансдермального переноса тромбоцитов факторы роста активируют метаболические и иммунные процессы в участках псориазных повреждений, а также фибробласты, клетки, принимающие непосредственное участие в восстановлении естественных функций дермы и гиподермы, оболочек периферических нервов и т. д.

Ключевые слова: псориаз, электрофорез, аутоплазма крови, безинъекционное введение, тромбоциты, фибробласты.

Введение

Псориаз (чешуйчатый лишай) является хроническим полиэтиологическим заболеванием, поражающим в основном кожные покровы и придатки кожи. Псориазом страдают от 1 до 5% всех жителей планеты [2, 6]. Прогрессирует данное патологическое состояние преимущественно у больных с изначально сухой, тонкой, чувствительной кожей и значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Возникновение первичных признаков псориаза в возрасте 15–25 лет в большинстве случаев наблюдается на волосистой части головы, шее и локтях.

Псориаз является хроническим заболеванием с волнообразным течением, с периодами обострений и ремиссий. В зависимости от тяжести и локализации псориазных поражений больные с указанной патологией могут испытывать значительный физический и психологический дискомфорт,

в частности характеризующийся постоянной тревожностью, трудностями в социальной адаптации и профессиональной деятельности, вызывая формирование порочного круга: псориазная болезнь – психоэмоциональный статус – качество жизни [3]. Недооценка дальнейшего развития заболевания, а также зачастую отсутствие эффективных методов лечения нередко приводят к прогрессированию заболевания [7].

Больные псориазом практически всегда чрезмерно озабочены своим внешним видом, придают ему слишком большое значение, страдают от пониженной самооценки, которая связана с подсознательным страхом общественного неприятия, а также нерешительностью в поисках жизненного партнера. Психологический стресс в сочетании с болью, зудом и иммунопатологическими нарушениями часто приводит к развитию выраженной депрессии или социофобии, что влечет за собой значительную

социальную изоляцию больного [4]. Поэтому продолжают поиски более совершенных методов лечения, которые помогут больным повысить качество жизни.

Целью исследования была разработка метода стимуляции субдермальных регенераторных процессов у больных, страдающих крупнобляшечным псориазом.

Материалы и методы исследования

При псориазе изменяется количество и активность клеток крови, в частности тромбоцитов [8]. Активация последних и высвобождение биологически активных веществ (БАВ) из них позволяет восстановить нормальное функциональное состояние клеток в зоне поражения. Основанием для применения аутоплазмы, обогащенной жизнеспособными тромбоцитами, является то, что тромбоциты содержат белковые факторы (БАВ), инициирующие процесс регенерации клеток и тканей [1].

Разработанный нами метод лечения применялся преимущественно у пациентов с распространенным псориазом, крупнобляшечной формой, в прогрессирующей стадии. Метод электрофореза аутоплазмы крови (ЭФАК) в течение 6 лет разрабатывался научными сотрудниками ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины совместно с сотрудниками научно-методического центра «Мединтех». Предложенная технология ЭФАК включает в себя приготовление аутоплазмы крови и способ ее трансдермального введения. Разработанный метод лечения запатентован в Украине и не имеет аналогов в мировой практике [5].

Способ приготовления аутоплазмы крови включает в себя забор крови у пациента в количестве 20–100 мл (в зависимости от площади пораженных участков кожи) с последующим ее центрифугированием в магнитном поле. При этом, по нашим наблюдениям, качество приготовленной аутоплазмы зависит от параметров работы центрифуги: частоты вращения, радиуса ротора, силы магнитного поля, времени центрифугирования, а также количества жизнеспособных тромбоцитов, оставшихся после обработки цельной крови. Для трансдермального введения тромбоцитов фирмой «Мединтех» был разработан и изготовлен специальный аппарат с оригинальными электродами.

В процессе приготовления аутоплазмы крови по предложенной авторами технологии в ее составе максимально сохраняются жизнеспособные тромбоциты, лейкоциты, а также протеиновые комплексы, аминокислоты, белки и ферменты. Предложенная авторами технология ЭФАК основывается на проникновении плазмы крови под действием импульсного тока специальной формы через протоки потовых, сальных желез и стенки

волосяных воронок с последующим распадом тромбоцитов и свободным выходом БАВ в дерму и подкожную жировую клетчатку. Кроме того, во время проведения процедуры происходит электропостимуляция очагов поражения – псориазных бляшек, которая восстанавливает иннервацию и стимулирует достижение видимого косметического и функционального эффекта.

Результаты и их обсуждение

Для определения эффективности метода на основе ЭФАК проводилось исследование с участием 24 пациентов-добровольцев в возрасте 39–67 лет, из них 22 женщины и 2 мужчин. Пациенты были распределены случайным образом в две группы по 12 человек (11 женщин и 1 мужчина). Критерием для включения в исследуемую группу было наличие у пациентов противопоказаний для проведения традиционно принятого физиотерапевтического лечения, а также их информированное согласие на участие в исследовании.

В I (контрольной) группе процедуры проводились с использованием изотонического физиологического раствора (на одну процедуру – 100 мл). Непосредственно перед процедурой раствор наносили на салфетку, которую накладывали на проблемную зону. Процедура проводилась по лабильной методике на салфетке. Частота повторения импульсов соответствовала резонансной частоте колебаний тромбоцитов. Сила тока устанавливалась на уровне легкого физиологического ощущения тока и соответствовала $(0,7 \pm 0,2)$ мА. Одна процедура длилась 15 мин, курс лечения состоял из 4 процедур с периодичностью 1 раз в неделю.

Во II группе лечение проводилось аналогично первой с заменой физиологического раствора на аутоплазму крови, приготовленную по разработанной авторами технологии. Сила тока устанавливалась на уровне легкого физиологического ощущения тока и соответствовала $(0,6 \pm 0,2)$ мА. Режимы несколько отличались, потому что пациенты II группы во время проведения процедур с использованием большей силы тока субъективно ощущали легкий дискомфорт. В то же время пациенты I группы при использовании меньшей силы тока отмечали недостаток ощущений («как будто ничего не происходит»). После проведения опроса пациентов мы подбирали режимы таким образом, чтобы субъективные ощущения пациентов I и II групп (по их описаниям) были сопоставимы.

В обеих группах лечение проводилось амбулаторно. При проведении исследований не было допущено этических и морально-правовых нарушений, в соответствии с положениями Конвенции Совета Европы «О защите прав и достоинств человека в аспекте биомедицины» (1997) и его протоколами, а также Этическими принципами

медицинских научных исследований с привлечением человеческих субъектов, принятых 52-й Ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (2000).

Полученные результаты исследований позволили сделать предварительные выводы.

В I группе практически у всех больных, принимавших участие в исследовании, наблюдалось незначительное уменьшение гиперемии, шелушения и инфильтрации псориатических бляшек.

Во II группе у всех больных, принимавших участие в исследовании, наблюдалось выраженное разрешение гиперемии, шелушения и инфильтрации уже после первой процедуры (рис. 1). После проведения 2 процедур практически у всех больных II группы наблюдались значительные улучшения состояния кожного покрова зоны псориатических поражений (рис. 2). У 9 больных II группы после проведения 6 процедур практически исчезли зоны псориатического поражения кожи, а у остальных 3 больных наблюдалось уменьшение площади воспаленной кожи не менее чем на 80,0%.

Методика ЭФАК является абсолютно безболезненной для пациентов, страдающих псориазом. Во время проведения процедуры больные субъективно ощущают легкое покалывание. У большинства пациентов, принимавших участие в исследовании, после проведения процедуры наблюдалась незначительная усталость и сонливость на протяжении 2–3 ч.

Разработанный метод полностью лишен осложнений, характерных для стандартных процедур инъекционного

введения плазмы крови. Сочетанное действие различных физических факторов при использовании авторского метода электроплазмафореза значительно увеличивает внешний эффект воздействия по сравнению с интрадермальным введением аутоплазмы, не вызывает видимых побочных эффектов на коже после завершения сеанса. Эффективность проведения тромбоцитов через все слои кожи подтверждена результатами исследований.

Выводы

- Разработанная технология ЭФАК способом однократного центрифугирования с учетом показателей R и G в магнитном поле ведет к существенному повышению эффективности выделения аутологической субстанции тромбоцитов пациента.

- Эффективность применения технологии ЭФАК при лечении крупнобляшечного псориаза в стадии обострения патологического процесса доказана клинически.

- Длительность терапевтического эффекта разработанного метода зависит от количества выполненных процедур: от 2 – для купирования обострения; до 6 – для достижения длительной ремиссии.

- Предложенный метод ЭФАК при лечении псориаза является абсолютно безболезненным, в процессе проведения исследований не зафиксированы осложнения, вызванные применением разработанного метода.

Таким образом, практическая реализация метода показала его высокую эффективность при лечении больных псориазом.



Рис. 1. Пациент К., 46 лет. Псориатические очаги на голени (левая голень, задняя поверхность): А – до лечения, Б – через 7 суток после первой процедуры



Рис. 2. Пациент К., 46 лет (правая голень, задняя поверхность): А – до лечения, Б – на 21-е сутки после двух процедур

Список литературы

1. Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы крови [Текст] / Р.Р. Ахмеров. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2014. – 321 с.
2. Бакулев А.Л. Псориаз, как системная патология [Текст] / А.Л. Бакулев, Ю.В. Шагова, И.В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 1 (19). – С. 13–20.
3. Машина М.В., Нестеров А.С., Машин Е.В. Особенности суточного ритма и вегетативного тонуса при псориазе [Текст] / М.В. Машина, А.С. Нестеров, Е.В. Машин // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 41–42.
4. Лопандина А.Ф. Псориаз и психоэмоциональные нарушения [Текст] / А.Ф. Лопандина // Дерматология та венерология. – 2016. – № 4 (74). – С. 11–20.
5. Патент 114612 Україна, МПК А61N1/30 Спосіб омолодження шкіри. Галич С.П., Чухраєв М.В., Терехов Г.В., Дмитренко І.П. № u201610123. Заявл. 05.10.2016. Чинний з 10.03.2017. Заявник і власник патенту ДУ Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України. – Бюл. № 4.
6. Перламутров Ю.Н. Псориаз и современные методы его лечения [Текст] / Ю.Н. Перламутров, А.М. Соловьев // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 38–43.
7. Толмачева Н.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза [Текст] / Н.В. Толмачева, А.С. Анисимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (10). – С. 2118–2121.
8. Lowes M.A. Pathogenesis and therapy of psoriasis / M.A. Lowes // Nature. – 2007. – Vol. 445. – № 22. – P. 866–872.

References

1. Ahmerov RR. Regenerativnaya meditsina na osnove autologichnoy plazmy krovi (Regenerative medicine based on autologous blood plasma). Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 321 p.
2. Bakulev AL, Shagova YuV, Kozlova IV. Psoriasis, kak sistemnaya patologiya (Psoriasis as a systemic pathology). Saratovskiy nauchno-meditsinskii zhurnal. 2008;1(19):13–20.
3. Mashina MV, Nesterov AS, Mashin EV. Osobennosti sutochnogo ritma i vegetativnogo tonusa pri psoriaze (Features of daily rhythm and vegetative functions under psoriasis). Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2012;5:41–42.
4. Lopandina AF. Psoriasis i psihoemotsionalnyie narusheniya (Psoriasis and psychoemotional disorders). Dermatologiya ta venerologiya. 2016;74:11–20.
5. Galich SP, Chukhraiev MV, Terehov GV, Dmytrenko IP. Patent 114612 UkraYina, MPK A61N1/30 Sposib omolodzhennya shklri (Skin rejuvenation method). Ne u201610123. Zayavl. 05.10.2016. Chinniy z 10.03.2017. Zayavnik i vlasnik patentu DU Natsionalniy Institut hirurgiyi ta transplantologiyi im. O.O. Shallimova NAMN UkraYini – Byul. N 4.
6. Perlamutrov YuN, Solovov AM. Psoriasis i sovremennyye metody ego lecheniya (Psoriasis and modern methods of its treatment). Lechaschiy vrach. 2004;5:38–43.
7. Tolmacheva NV, Anisimova AS. Sovremenniy vzglyad na etiologiyu i patogeneza psoriaza (Modern view on the etiology and pathogenesis). Fundamentalnyie issledovaniya. 2015;1(10):2118–2121.
8. Lowes MA. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007;445(22):866–872.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВЕЛИКОБЛЯШКОВИЙ ПСОРИАЗ МЕТОДОМ ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ АВТОПЛАЗМИ КРОВІ

Н.В. Чухраєв¹, Г.В. Терехов², І.П. Дмитренко²

¹ Науково-медичний центр «Медінтех»

² ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. А.А. Шалімова» НАМН України

Резюме

Псоріаз є найбільш поширеним хронічним захворюванням шкіри, на який страждають від 1 до 5% усіх жителів планети. Лікування псоріазу є складним завданням з багатьма невідомими.

Авторами розроблена і клінічно апробована інноваційна технологія лікування псоріазу на основі безін'єкційного введення автоплазми крові методом імпульсного електрофорезу. Запропонована технологія забезпечує трансдермальне введення плазми крові через протоки потових, сальних залоз і стінки волосяних воронки. Звільнені в процесі трансдермального перенесення тромбоцитів фактори росту активують метаболічні та імунні процеси в ділянках псоріатичних уражень, а також фібробласти, клітини, що беруть безпосередню участь у відновленні природних функцій дерми і гіподерми, оболонок периферійних нервів та ін.

Ключові слова: псоріаз, електрофорез, автоплазма крові, безін'єкційне введення, тромбоцити, фібробласти.

TREATMENT OF PATIENTS WITH LARGE-PLAQUE OF PSORIASIS BY ELECTROPHORESIS OF BLOOD AUTOPLASMA

M.V. Chukhraiev¹, G.V. Terehov², I.P. Dmytrenko²

¹ Scientific medical center «Medintech»

² SI «Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation» of NAMS of Ukraine

Abstract

Psoriasis is one of the most common chronic skin disease, which affects 1 to 5% of all inhabitants of the planet. The treatment of psoriasis is a difficult task with many unknowns.

The authors have developed and clinically tested an innovative technology for treatment of psoriasis on the basis of non-injecting application of blood autoplasm by pulsed electrophoresis. The proposed technology provides transdermal admission of blood plasma through the ducts of sweat, sebaceous glands and the walls of hair funnels. The growth factors released during the transdermal transfer of platelets activate metabolic and immune processes in the areas of psoriatic lesions, as well as fibroblasts, cells that are directly involved in the restoration of natural functions of the dermis and hypodermis, peripheral nerve membranes, etc.

Key words: electrophoresis, blood autoplasm, psoriasis, platelets, fibroblasts.

Сведения об авторах:

Чухраєв Николай Викторович – канд. техн. наук, д-р наук в области медицинской психологии (MDMP), профессор, руководитель фирмы «МЕДИНТЕХ», г. Киев.

Терехов Георгий Вадимович – канд. мед. наук, врач-хирург 1-й категории отдела микрососудистой, пластической и восстановительной хирургии ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины; e-mail: doctorterehov@mail.ru.

Дмитренко Игорь Петрович – сосудистый хирург отдела микрососудистой, пластической и восстановительной хирургии ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины.

*Агормональне
лікування
псоріазу*



Псоріатен

- Сприяє загоєнню запальних ареалів шкіри
- Усуває почервоніння, свербіж та лущення
- Подовжує період ремісії



Виробник -
DHU (Німеччина)
www.dhu.de



Представництво «Альпен Фарма АГ» (Швейцарія) в Україні,
м. Київ, Пуща-Водиця, вул. Лісна, 30-А, 04075,
тел.: +38(044) 401 8 103, www.alpenpharma.com

Інформація для фахівців медицини та фармації. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією.
Зберігати у місцях недоступних для дітей. Псоріатен, РП № UA/3775/01/01 від 19.08.2015.

Перевага зовнішньої терапії оніхомікозів

Л.Д. Калюжна

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

Нафтифін є топічним аліламіном при ефективному та безпечному веденні дерматомікозів. Широкий спектр активності нафтифіну робить його ідеальною першою лінією терапії, фунгіцидним проти багатьох грибів дерматофітів та забезпечує активність проти *Candida*.

Ключові слова: дерматомікози, дерматофіти, нафтифін, оніхомікоз.

Серед грибкових захворювань найчастіше відзначається мікоз стоп, при якому частота ураження нігтьових пластинок становить від 18 до 40%. Оніхомікоз – це грибкове ураження нігтів стоп і кистей. Згідно зі статистичними даними, в різних країнах світу захворюваність на оніхомікози становить від 10 до 20%. В Україні за останні роки захворюваність на мікози стоп зросла в 2,3 рази [5].

Під час виконання в Україні проекту «Ахіллес» було обстежено 92 492 хворих в 16 областях України та встановлено, що більш ніж 31% з них страждали на мікози, 52% – на оніхомікози. Оніхомікоз часто зустрічається в осіб похилого віку, хворих на цукровий діабет, онкологічні захворювання, кератодермії.

Збудниками оніхомікозу є три групи грибів: у 80–94% випадків це дерматофіти, в інших – дріжджові та плісняві гриби. Дерматофіти є головним збудником оніхомікозів [2]. З них у 85% випадків оніхомікози спричинені *Trichophyton rubrum*, на другому місці *Trichophyton mentagrophytes*, а вже потім – *Epidermophyton floccosum*. Після дерматофітів найбільш частими збудниками оніхомікозів вважають дріжджеподібні гриби *Candida*, які переважно уражують нігтьові пластинки кистей [4]. На відміну від дерматофітів, дріжджеподібні гриби спочатку уражують шкіру навколо нігтя, а вже потім – ніготь.

Апарат нігтя розвивається з ділянки переходу внутрішнього епідермісу в дерму. Саме тут починається формування повністю зроговілої, що складається з «мертвих» клітин (оніхоцитів), нігтьової пластинки. Ця видима частина апарату нігтя допомагає уберігати дистальну частину фаланг пальців. Нігтьова пластинка – прозора, ледь вигнута пласка прямокутна

пластина, утворена з щільно розміщених зроговілих клітин, які виникли з епітелію нігтьового матриксу. Оніхоцити в окремих шарах нігтьової пластини демонструють певні ультраструктурні та гістохімічні розбіжності.

Дерма нігтьового апарату є фіброколагеновим утворенням. Подібно до корнеоцитів епідермісу та трихоцитів волосяного стрижня оніхоцити нігтя складаються з кератинів. Ці волокнисті протеїни формують спіральні філаменти в покручені утворення, які розміщені паралельно до поверхні нігтя. Нігтьова пластина зовні має гладеньку поверхню, зсередини вкрита гребінцями та бороздками та складається з 3 шарів, які мають різні гістологічні ознаки. Гребінцям та бороздкам відповідають такі самі утворення нігтьового ложа, що забезпечує щільність їх з'єднання.

В нігтьовій пластині розрізняють міцний дорзальний шар та м'якший – вентральний, який обернений до ложа нігтя. Біля вільного краю пластини знаходиться найміцніше місце – оніхокорнеальне з'єднання. Продовженням нігтьового ложа є ділянка шкіри, яка не з'єднана з нігтьовою пластинкою та розміщена під її вільним краєм. Вона називається гіпоніхієм. У ділянці гіпоніхії, під краєм нігтьової пластинки, утворюється карман, де знаходяться для себе місце багато мікроорганізмів, у тому числі збудники оніхомікозів. Переважно до оніхомікозу призводить не одноразове сильне ушкодження, а послідовні мікротравми, наприклад, при ношенні тісного взуття, деформації ступні, синдромі діабетичної стопи.

Проникнення грибів у ніготь завжди відбувається в місцях найменшого супротиву – щілинах, бороздках, на місці з'єднання нігтьової пластинки та ложа.

Розміщені вздовж нігтя шляхи називають «тунелями» або «каналами». Ці шляхи утворюються при травми-зації, частковому оніхолізісі. Крім того, такі зрустїлі поро-жнини можуть виникати після геморагій у нігтьовому ложі, тобто після травм кінцевої фаланги, які трапляються досить часто і іноді не привертають до себе уваги.

При аналізі патогенезу оніхомікозів дійшли висновку, що найбільше відповідає вимогам до середовища життєдіяльності грибів ділянка з'єднання нігтьового ложа та нігтьової пластинки [6]. Саме тут розміщений м'який вентральний шар нігтьової пластинки та верхній шар нігтьового ложа, які віддалені від судин. Крім того, саме тут існують поздовжні тяжі в місцях з'єднання борозн і гребінців, а простір між ними – потенційне місце розміщення грибкових колоній. До того ж, саме в цих просторах накопичуються при лікуванні і протигрибкові препарати.

Прогресування дистальної форми оніхомікозу складається з послідовних періодів, які призводять до швидкого руху грибів у проксимальному напрямку. Від нігтьового ложа гриби розповсюджуються в проксимальному напрямку. Розширення ділянки оніхолізісу призводить до відшарування все більшої поверхні нігтьової пластинки, відповідно, відбувається її руйнування. З часом гриби проникають у матрикс, це призводить до формування дистрофічних змін нігтя, а такий розвиток патологічного процесу сприяє трансформації в тотальний дистрофічний оніхомікоз.

T. rubrum інфікує шкіру проксимального валика, кутикулу нігтя та зазвичай потрапляє крізь матрикс відразу в нігтьове ложе. А ушкодження матриксу призводить до змін нігтьової пластинки – нерівностей, борозн, тріщин. *T. mentagrophytes* є агресивнішим щодо рогових структур, ніж інші дерматофіти. При зумовленій *T. mentagrophytes* білій формі поверхневого оніхомікозу вражуються переважно нігті I та V пальців ніг, які більш за все травмуються взуттям під час ходьби.

Ю.В. Сергєєв для вивчення процесу включення в ніготь грибів використав метод цифрової комп'ютерної відеодерматоскопії [6]. У хворих на оніхомікоз зі значними явищами гіперкератозу були зроблені фотографії фронтального боку ураження нігтя зі значними порожнинами.

Лікування оніхомікозів складається із системної терапії, коли антимікотик призначають внутрішньо, та місцевої – коли препарат наносять на уражений ніготь. Безумовно, системна терапія має низку недоліків, пов'язаних з накопиченням препаратів в організмі хворого, наявністю можливих побічних впливів [3, 10]. Системні антимікотики протипоказані вагітним, годувальницям, особам із захворюванням печінки та медикаментозною алергією.

Місцеве лікування також повинно бути спрямовано на лікування пароніхії, які супроводжують клініку оніхомікозу, переважно кандидозного. В деяких випадках лікування місцевими протигрибковими засобами, безумовно, обґрунтоване. До таких показань слід віднести: початкові стадії дистально-латеральної форми

оніхомікозу, поверхневу білу форму, помірний піднігтьовий гіперкератоз, ураження одного або двох нігтів. Комбіновану терапію використовують з метою підвищення ефективності системних препаратів, скорочення терміну лікування, профілактики рецидивів захворювання.

На сьогодні вже чітко сформульований перелік факторів, які впливають на вибір місцевої терапії: ураження не більш ніж 3 нігтів, захворювання та їх терапія, що є протипоказанням до призначення системних протигрибкових засобів, значна периферійна ангіопатія, незадовільне всмоктування системних антимікотиків. Слід враховувати, що якщо нігті швидко відростають, наприклад у дітей та підлітків, це є тим позитивним моментом, який обґрунтовує можливістьвилікування саме місцевими засобами. Неабияку роль відіграє і суб'єктивне ставлення хворого до лікування – незгода пацієнта на прийом системних препаратів, соціально-економічні труднощі.

При місцевому лікуванні препарат не всмоктується в кров, а це означає, що такий спосіб лікування безпечний, не дає токсичних ефектів. Недоліком місцевої терапії є те, що при нанесенні препарату на поверхню нігтя він не завжди досягає збудника. Саме тому обґрунтованим в алгоритмі лікування оніхомікозів є підготовка нігтя шляхом використання кератолітиків, видалення нігтьової пластинки, розчищення нігтьового ложа.

Що стосується сучасних топічних антимікотиків, то до них відносять імідазолі та аліламіни. До імідазолів належать Clotrimazole 1%, Ketoconazole 1%, Miconazole 1%. Похідні імідазолів діють шляхом зв'язування цитохрому P450 і блокування синтезу ергостеролу, життєвого компонента клітинної мембрани. Представниками аліламінів виступають Terbinafine 1% та відкритий компанією Sandoz в 1977 р. Naftifine. Механізм дії аліламінів полягає в інгібіції синтезу епоксидазі сквалєну.

Місцеві протигрибкові препарати, які не спрямовані на лікування оніхомікозів, випускають у формі кремів та мазей. Протигрибкові компоненти цих форм не проникають крізь нігтьову пластинку. Тому сучасними формами антимікотиків, які санують ніготь, на сьогодні вважають лаки та розчини. Показано, що при використанні лаків заповнюються фронтальні піднігтьові порожнини, які близькі до ділянки гіпоніхії та «замуровують» канали в їх дистальній частині.

Було здійснене вивчення проникнення розчину препарату нафтифіну гідрохлориду в ніготь [6]. Для цього до препарату було додано ще й спиртовий розчин бриліантової зелені. При огляді з використанням відеодерматоскопа були помітні дистально-фронтальні частини нігтів з каналами розпушеного кератину, який був просякнутий підфарбленим розчином нафтифіну. Уражені частини нігтьового ложа були просочені мічним розчином нафтифіну у вигляді слабкого зеленуватого фону, а канали та борозни нігтьового ложа при наступному дерматоскопічному обстеженні визначались більш яскравим кольором. Можливість проникнення в піднігтьові канали та порожнини протигрибкового

1% водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду було доведено експериментально. Все це дало змогу стверджувати, що у випадку місцевого лікування оніхомікозу розчини проникають у ніготь.

Добре відомий розвиток резистентності до флуконазолу серед *Candida* spp., резистентності нитчастих грибів до ітраконазолу. У 2004 р. був проведений метааналіз, який узагальнював ефективність різних системних препаратів при оніхомікозі. А вже в 2007 р. Crawford F. та Hollis S. надрукували аналогічний метааналіз з порівняльної ефективності зовнішніх засобів [7]. Вони узагальнили дані 8 міжнародних досліджень (n = 962) і дійшли висновку, що при топічній терапії антимікотички-аліламіни, представником яких є нафтифін, проявили більш високу клінічну ефективність, ніж імідазоли. Аналіз був плацебо-контрольованим.

Це підтверджує, з позиції доказової медицини, що нафтифін (Естезифін компанії Фармак) є одним з найефективніших препаратів у лікуванні оніхомікозів. Показаннями до застосування нафтифіну є грибові ураження шкіри та шкірних складок, оніхомікози,

кандидоз шкіри, висівкоподібний лишай, дерматомікози [1, 8, 9].

При мікроскопічному та культуральному дослідженні не можна недооцінювати техніку взяття матеріалу. Саме в цьому полягає хибнонегативність і недостовірність мікологічної відповіді в деяких лабораторіях. Тому доречно нагадати цей важливий момент. При оніхомікозах проникнення збудників у ніготь відбувається з нижньої поверхні нігтьової пластинки. Тому спочатку обрізається вільний край нігтя, а потім зіскоблюється нижня поверхня нігтьової пластинки, на якій дерматофіти часто утворюють жовтувату крихку масу. Цей зішкріб, який містить багато грибкових елементів, однаково придатний як для культурального, так і для мікроскопічного дослідження.

Показано, що найбільш перспективними для клінічного топічного використання є протигрибкові розчини: наприклад Естезифін розчин, який діє по всій товщині нігтьової пластини, а також антимікотичні препарати з кератолітичною дією і методи апаратного видалення гіперкератозу.

Список літератури

1. Айзятұлов Р.Ф. Сучасні підходи до зовнішньої терапії оніхомікозів // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – № 1. – С. 1–4.
2. Кутасевич Я.Ф. Микоzy стоп // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2 (7).
3. Кутасевич Я.Ф. Современная стратегия лечения онихомикозов // Дерматология та венерология. – 2000. – № 1 (9). – С. 58–61.
4. Фейер Э., Олах Д., Сатмари Ш., Содораи Л., Ури И. Медицинская микология и грибковые заболевания // Academiai Kiado, 1966. – С. 469–519.
5. Михайлец Н.В., Святенко Т.В. Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – № 1 (36). – С. 70–75.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 3. – С. 9–16.
7. Crawford F, Hollis S. Topical treatment for fungal infections of the skin and nails of the foot // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – 3. – CD0011434.
8. Gupta AK, Baran R, Summerbell R. Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2002. – 16 (6). – P. 579–86.
9. Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: A Review // Jour Cutaneous Medicine and Surgery. – 2008. – 12 (2). – P. 51–58.
10. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure // J Am Acad Dermatol. – 2007. – 56 (6). – P. 939–44.

References

1. Ayzatulov RF. Suchasni pidkhodi do zovnishn'oi terapii onikhomikoziv (Current approaches to topical treatment of onychomycosis). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2016;1:1–4.
2. Kutasevich YaF. Mikozy stop (Mycoses of the feet). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2007;2(7).
3. Kutasevich YaF. Sovremennaya strategiya lecheniya onikhomikozov (Present strategy of treatment of onychomycosis). Dermatologiya ta venerologiya. 2000;1(9):58–61.
4. Feyer E, Olakh D, Satmari Sh, Sodorai L, Uri Y. Meditsinskaya mikologiya i gribovye zabolovaniya (Medical mycology and fungal diseases). Academiai Kiado, 1966. P. 469–519.
5. Mikhaylets NV, Svyatenko TV. Ratsional'nye podkhody k vyboru mestnogo antimikoticheskogo sredstva (Rational approaches to the selection of a local antimycotic agent). Ukrain'skiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2010;1(36):70–75.
6. Sergeev AY, Sergeev YU, Sergeev VY. Novye kontseptsii patogeneza, diagnostiki i terapii onikhomikozov (New concepts of pathogenesis, diagnosis and therapy of onychomycosis). Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2007;3:9–16.
7. Crawford F, Hollis S. Topical treatment for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2007;3:CD0011434.
8. Gupta AK, Baran R, Summerbell R. Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16(6):579–86.
9. Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: A Review. Jour Cutaneous Medicine and Surgery. 2008;12(2):51–58.
10. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol. 2007;56(6):939–44.

ПРЕИМУЩЕСТВО ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

Л.Д. Калюжная

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме

Нафтифин является топическим аллиламином при эффективном и безопасном ведении дерматомикозов. Широкий спектр активности нафтифина делает его идеальной первой линией терапии, фунгицидным против многих грибов дерматофитов и обеспечивает активность против *Candida*.

Ключевые слова: дерматомикозы, дерматофиты, нафтифин, онихомикоз.

PREFERENCE OF TOPICAL THERAPY OF ONYCHOMYCOSIS

L. D. Kaliuzhna

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

Naftifine is a topical allilamine that is effective and safe in the management of dermatomycosis. The wide spectrum of activity makes naftifine an ideal first-line therapy and is fungicidal against a broad spectrum of dermatophyte fungi and provides good activity against *Candida*.

Key words: dermatomycosis, dermatophytes, naftifine, onychomycosis.

Відомості про автора:

Калюжна Лідія Денисівна – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Тел.: +38 (050) 500-81-90.

Ⓟ

Розчин від грибкових інфекцій нігтів¹

Естетична краса - це здоров'я **ваших нігтів!**



1^{1,2} Широкий спектр
протигрибкової дії на нігтях

2¹ Зручне нанесення на ніготь та
під ніготь завдяки крапельничці

3¹ Великий флакон, що забезпечить
тривалий курс лікування грибка нігтів

¹ - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Естецифін.

² - Naftifine: A Review² Aditya K. Gupta, Jennifer E. Ryder, and Elizabeth A. Cooper, 2008

Назва препарату: **ЕСТЕЦИФІН**

Naftifine - Нафтифін

Лікарська форма. Розчин нашкірний.

Діюча речовина: нафтифін гідрохлорид. Код АТХ D01A E22.

Показання до застосування.

Місцеве лікування грибкових інфекцій, спричинених чутливими до нафтифін патогенами: грибкові інфекції шкіри та шкірних складок; міжпальцеві мікози; грибкові інфекції нігтів (оніхомікози); шкірні кандидози; висівкоподібний лишай; запальні дерматомікози, із свербіжем або без нього; мікоз зовнішнього слухового проходу.

Спосіб застосування та дози.

Наносити на уражену поверхню шкіри 1 раз на добу після її очищення, захоплюючи 1 см ділянки шкіри. Тривалість лікування: при дерматомікозах - 2-4 тижні (у разі необхідності - до 8 тижнів); при кандидозах - 4 тижні; при інфекціях нігтів - до 6 місяців. При грибкових захворюваннях нігтів рекомендується застосовувати 2 рази на добу. Перед першим застосуванням необхідно видалити уражену частину нігтя. При мікозах зовнішнього слухового

проходу - лікування не менше 14 днів. Лікування слід проводити шляхом вкладання у вуха ватних турунд, змочених розчином, на 5-8 хвилин 1-2 рази на добу. Для запобігання рецидивам лікування слід продовжувати не менше 2 тижнів після зникнення основних симптомів захворювання.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до нафтифін або пропіленгліколю. Препарат не можна наносити на ранову поверхню. Не застосовувати для лікування очей.

Побічні реакції.

У поодиноких випадках можуть проявлятися місцеві реакції: сухість шкіри, почервоніння та відчуття печіння, еритема, свербіж, місцеве подразнення. Побічні ефекти зазвичай мають оборотний характер та не потребують відміни лікування.

Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Естецифін.

Виробник.

ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел.: +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua.

РП № UA/14783/01/01 від 14.12.2015. УКР/ПРОМО/08/2017/ЕСТ/ПРек/001

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозиумах.

Оценка сенсibilизации к бытовым аллергенам с помощью КВЧ-диэлектromетрии

Э.Н. Солошенко¹, А.К. Кондакова¹, В.Г. Колесников², Н.В. Хмель²,
З.М. Шевченко¹, Т.П. Ярмач¹

¹ ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

² Институт радиофизики и электроники им. А.Я. Усикова НАН Украины

Резюме

В связи с ростом распространенности и тяжестью аллергических заболеваний разработка новых экспресс-методов оценки сенсibilизации к различным аллергенам, в частности к бытовым, на современном этапе является актуальной задачей.

Цель данной работы состояла в оценке возможности применения метода КВЧ-диэлектromетрии для выявления сенсibilизации к бытовым неинфекционным аллергенам. Под наблюдением находились 42 больных дерматозами (28 женщин, 14 мужчин) в возрасте от 25 до 63 лет, у которых в анамнезе была повышенная чувствительность к бытовым аллергенам. Сенсibilизацию к аллергенам домашней пыли и пера подушки определяли с помощью реакции агломерации лейкоцитов и оценки скорости оседания эритроцитов, нагруженных аллергенами. Параллельно исследовали диэлектрическую проницаемость крови с помощью КВЧ-диэлектromетрии. В образцах крови пациентов в присутствии бытовых аллергенов выявляли увеличение показателя, характеризующего действительную часть диэлектрической проницаемости. Отмечали прямую корреляционную зависимость результатов диэлектрической проницаемости крови и реакции агломерации лейкоцитов, а также скорости оседания эритроцитов, нагруженных аллергеном, что позволяет в перспективе рекомендовать КВЧ-диэлектromетрию в качестве экспресс-метода в комплексной диагностике сенсibilизации к бытовым аллергенам.

Ключевые слова: КВЧ-диэлектromетрия, сенсibilизация, бытовые аллергены, кровь.

Введение

Последние десятилетия характеризуются повсеместным ростом числа и тяжести аллергических заболеваний, вызванных химизацией производства, быта, разработкой и использованием новых лекарственных препаратов, продуктов питания, строительных материалов и загрязнением окружающей среды. Об увеличении заболеваемости лекарственной болезнью, пищевой, пыльцевой и бытовой аллергией во всем мире, в том числе в Украине, свидетельствуют статистические данные ВОЗ [6–8, 11]. Среди бытовых аллергенов наибольшую сенсibilизирующую активность, согласно литературным данным, имеют аллергены клещей, грибов и бактерий домашней пыли, шерсти животных и пера птиц [9, 12]. Однако, несмотря на широкое распространение сенсibilизации на бытовые аллергены, ее лабораторная диагностика затруднена из-за отсутствия

в учреждениях дерматовенерологического, аллергологического и иммунологического профиля достаточно простых и чувствительных методик. Поэтому разработка новых экспресс-методов оценки сенсibilизации к бытовым аллергенам продолжает оставаться актуальной проблемой на современном этапе.

Цель настоящей работы – оценка возможности применения метода КВЧ-диэлектromетрии для диагностики сенсibilизации к бытовым неинфекционным аллергенам (домашней пыли, перу подушки).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 42 пациента с распространенными дерматозами (28 женщин, 14 мужчин) в возрасте от 25 до 63 лет, у которых в анамнезе была повышенная чувствительность к бытовым аллергенам. Контрольная группа состояла из 13 практически здоровых доноров. Объектом исследования

была цельная венозная кровь, стабилизированная 3,8% раствором цитрата натрия. В качестве бытовых аллергенов использовали неинфекционные иммунобиологические препараты – аллерген из домашней пыли ($c = (10000 \pm 2000)$ PNU/мл) и аллерген из пера подушек ($c = (10000 \pm 2000)$ PNU/мл), представляющие собой водно-солевые растворы белково-полисахаридных комплексов, выделенных из соответствующего сырья путем экстракции жидкостью Эванса – Коха (производитель ООО «Иммунолог», Винница).

Для более точной диагностики бытовой аллергии сенсibilизацию к аллергенам домашней пыли и перу подушки выявляли двумя методами: с помощью реакции агломерации лейкоцитов (РАЛ) [5] и путем оценки скорости оседания эритроцитов (СОЭ), нагруженных аллергенами. При постановке РАЛ использовали цитратную кровь, смешанную с аллергеном (опытный образец) и с физиологическим раствором (контрольный образец) в соотношении 1:1. Образцы инкубировали 2 ч при температуре 37 °С. Показатель агломерации лейкоцитов выражали в условных единицах по наибольшему числу склеившихся лейкоцитов в трех и более агломератах. Проба считалась положительной, если в опыте показатель агломерации был на 1/3 выше, чем в контроле.

Для выявления сенсibilизации с помощью СОЭ, нагруженных аллергеном, готовили смесь из цитратной крови и физиологического раствора в соотношении 1:1, тщательно перемешивая ингредиенты в силиконированной преципитационной или вассермановской пробирке. Из этой пробирки смесь набирали в силиконированный капилляр Панченкова до метки «0» и укрепляли его в аппарате Панченкова (контрольный образец). Во второй преципитационной или вассермановской силиконированной пробирке цитратную кровь в соотношении 1:1 смешивали с раствором бытового аллергена. Смесь цитратной крови и бытового аллергена набирали в силиконированный капилляр до метки «0» и укрепляли в аппарате Панченкова (опытный образец). Реакцию оценивали через 3 ч при температуре 37 °С. Результаты считали положительными в случае уменьшения или ускорения СОЭ в опыте по сравнению с контролем не менее чем на 20% [2].

Параллельно определяли сенсibilизацию к бытовым аллергенам методом КВЧ-диэлектromетрии. Опытные и контрольные образцы цитратной крови готовили аналогичным образом, как для РАЛ и седиментации эритроцитов, нагруженных аллергеном. Диэлектрическую проницаемость крови анализировали по изменению действительной части комплексной диэлектрической проницаемости – $\Delta\epsilon'$, позволяющей на частоте ($f = 37,7$ ГГц), входящей в область дисперсии диэлектрической проницаемости свободной воды, определять относительное изменение свободной и связанной воды в биологической системе.

Точность относительных измерений по $\Delta\epsilon'$ составляла $\pm 0,5\%$; абсолютных – $\pm 2,5\%$.

Статистическую обработку результатов и расчет коэффициента корреляции проводили с использованием пакета статических программ *Microsoft Excel*, включая элементы медицинской статистики.

Результаты и их обсуждение

Известно, что бытовые аллергены обладают специфической активностью, активным веществом является протеиново-полисахаридный комплекс, который при постановке не только кожных и провокационных проб, но и иммунологических тестов позволяет диагностировать наличие сенсibilизации к ним.

В таблице 1 представлены результаты РАЛ, подтверждающие у больных дерматозами данные алергологического анамнеза о наличии у них сенсibilизации к бытовым аллергенам. Так, показатели РАЛ в опытных образцах крови по сравнению с контрольными имели достоверные различия как в присутствии аллергена домашней пыли, так и пера подушки.

В таблице 2 представлены результаты обследования больных дерматозами с помощью седиментации эритроцитов, нагруженных аллергеном. Как видно из данных таблицы 2, в группе больных дерматозами,

Таблица 1
Результаты РАЛ в присутствии неинфекционных бытовых аллергенов у больных дерматозами с сенсibilизацией к бытовым аллергенам (у. е.)

Обследуемые группы	Контрольный образец	Опытные образцы	
		Домашняя пыль	Перо подушки
Практически здоровые доноры, n = 13	1,75 $\pm$ 0,02	1,69 $\pm$ 0,05	1,72 $\pm$ 0,04
Больные дерматозами с сенсibilизацией к бытовым аллергенам, n = 42	1,8 $\pm$ 0,05	4,0 $\pm$ 0,07*	3,5 $\pm$ 0,06*

Примечание: * отличия по сравнению с показателями контрольных образцов достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2
Результаты СОЭ в присутствии неинфекционных бытовых аллергенов у больных дерматозами с сенсibilизацией к бытовым аллергенам (мм)

Обследуемые группы	Контрольный образец	Опытные образцы	
		Домашняя пыль	Перо подушки
Практически здоровые доноры, n = 13	8,5 $\pm$ 1,4	7,6 $\pm$ 2,0	9,0 $\pm$ 2,3
Больные дерматозами с сенсibilизацией к бытовым аллергенам, n = 42	10,3 $\pm$ 2,7	17,8 $\pm$ 4,0*	15,7 $\pm$ 3,7*

Примечание: * отличия по сравнению с показателями контрольных образцов достоверны ($p < 0,05$).

у которых в анамнезе были указания на сенсibilизацию к бытовым аллергенам, показатели опытных образцов седиментации эритроцитов, нагруженных аллергеном, имели достоверные отличия от показателей контрольных образцов: в присутствии аллергена домашней пыли уровень СОЭ в среднем по группе повышался на 73%, в присутствии аллергена пера подушки – на 52%.

Основываясь на данных, что различные функциональные состояния крови зависят от состояния гидратных оболочек клеточных элементов и макромолекул, что не может не отражаться на значениях компонент-комплексной диэлектрической проницаемости, целью нашего дальнейшего исследования явилось изучение диэлектрической проницаемости крови у больных дерматозами, в анамнезе у которых были указания на бытовую аллергию [1, 3, 4, 10]. Результаты этих исследований представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы, в опытных образцах крови больных в присутствии бытовых аллергенов по сравнению с контрольными образцами отмечалось достоверное увеличение показателей действительной части диэлектрической проницаемости, что может быть обусловлено количеством связанной воды на мембранных и внутриклеточных структурах при сенсibilизации к аллергенам. Более выраженное увеличение количества связанной воды регистрировалось в присутствии аллергена домашней пыли, при котором диэлектрическая проницаемость крови увеличивалась в 2 раза по сравнению с исходным фоном. Изменение параметра диэлектрической проницаемости в опытных образцах в присутствии аллергена пера подушки по сравнению с контрольными образцами (без аллергена) также было достоверным, хотя и менее выраженным – отмечается увеличение изучаемого показателя в 1,5 раза (см. табл. 3).

Сравнительный анализ полученных данных с помощью КВЧ-диэлектromетрии с результатами РАЛ и СОЭ свидетельствовал, что при показателях, характеризующих менее выраженную сенсibilизацию к бытовым аллергенам по данным вышеуказанных тестов, регистрируются и меньшие показатели диэлектрической проницаемости крови. Установлена

Таблица 3 Показатели диэлектрической проницаемости $\Delta\epsilon'$ цитратной крови в присутствии неинфекционных бытовых аллергенов у больных дерматозами, у которых в анамнезе были указания на бытовую аллергию (Ф/м)			
Обследуемые группы	Контрольные образцы	Опытные образцы	
		Домашняя пыль	Пера подушки
Практически здоровые доноры, n = 13	$(1,76 \pm 0,005) \times 10^{-12}$	$(2,64 \pm 0,007)^* \times 10^{-12}$	$(1,76 \pm 0,007) \times 10^{-12}$
Больные дерматозами с сенсibilизацией к бытовым аллергенам, n = 42	$(3,52 \pm 0,005) \times 10^{-12}$	$(7,05 \pm 0,007)^* \times 10^{-12}$	$(5,29 \pm 0,007)^* \times 10^{-12}$

Примечание: * отличия по сравнению с показателями контрольных образцов достоверны ($p < 0,05$).

тесная положительная корреляция между результатами, полученными РАЛ и КВЧ-диэлектromетрией. Коэффициент корреляции в случае выявления сенсibilизации к аллергенам домашней пыли составил $r = 0,88$, а в случае сенсibilизации к аллергенам пера подушки – $r = 0,86$. Статистическая обработка полученных результатов КВЧ-диэлектromетрии и СОЭ, нагруженных аллергенами, также свидетельствовала о высокой корреляции между показателями диэлектрической проницаемости крови и СОЭ как в случае выявления сенсibilизации к аллергенам домашней пыли ($r = 0,93$), так и в случае выявления сенсibilизации к аллергенам пера подушки ($r = 0,91$).

Выводы

Полученные методом КВЧ-диэлектromетрии параметры диэлектрической проницаемости тесно коррелируют с результатами РАЛ и СОЭ, нагруженных аллергенами. Учитывая быстроту получения диэлектрических характеристик (в течение 7 мин), а также использование небольшого объема цитратной крови ($V = 0,17$ мл) по сравнению с постановкой РАЛ в течение 5–6 ч и СОЭ в течение 3 ч, метод КВЧ-диэлектromетрии можно рекомендовать в качестве экспресс-теста для диагностики сенсibilизации к бытовым аллергенам.

Список литературы

- Новицкий В.В. Роль изменений эритроцитов при хронических окклюзионных заболеваниях артерий нижних конечностей // В.В. Новицкий, А.Г. Соколов, Н.В. Рязанцева // Клиническая медицина. – 2000. – № 6. – С. 36–39.
- Солошенко Э.Н. Экспресс-диагностика лекарственных дерматозов // Э.Н. Солошенко // Информационное письмо. – 1983. – 2 с.
- Рязанцева Н.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии // Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Успехи физиол. наук. – 2004. – № 1. – С. 53–65.
- Рязанцева Н.В. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа // Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Е.А. Степовая, С.Б. Ткаченко // Арх. патологии. – 2004. – № 3. – С. 53–61.
- Юсипова И.П. Техника агломерационной пробы для диагностики лекарственной аллергии // И.П. Юсипова, А.Н. Мац, В.Е. Туганова // Клиническая медицина. – 1972. – Т. 50. – № 4. – С. 107–110.
- Efficacy and safety of SQ house dust mite (HDM) slit-tablet treatment of HDM allergic asthma // G.W. Canonica, J.C. Virchow, P. Ziegler, et al. // Expert review of clinical immunology. – 2016. – Vol. 12. – № 8. – P. 805–815.
- Hamid Q. Immunobiology of asthma // Q. Hamid, M. Tulic // Annu. Rev. Physiol. – 2009. – Vol. 71. – P. 489–507.
- House dust mite interactions with airway epithelium: role in allergic airway inflammation // V.D. Gandhi, C. Davidson, M. Asaduzzaman [et al.] // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2013. – Vol. 13. – P. 262–270.

References

- Novitskiy VV, Sokolovich AG, Ryazantseva NV. Rol izmeneniy eritrotsitov pri khronicheskikh okklyuzionnykh zabolevaniyakh arteriy nizhnikh konechnostey (Role of changes of erythrocytes at the chronic occlusal diseases of arteries of lower limbs). Klin. Meditsina. 2000;6:36–39.
- Soloshenko EM. Ekspres-diagnostika lekarstvennykh dermatozov (Express-diagnostics of medicinal dermatosis). Informatsionnoye pismo, 1983. 2 p.
- Ryazantseva NV, Novitskiy VV. Tipovyye narusheniya molekulyarnoy organizatsii membrany eritrotsita pri somaticheskoy i psikhicheskoy patologii (Model violations of molecular organization of membrane of erythrocytes at somatic and psychical pathology). Uspekhi fiziol. Nauk. 2004;1:53–65.
- Ryazantseva NV, Novitskiy VV, Stepovaya EA, Tkachenko SB. Eritrotsit pri patologii: razmyshleniya u elektronnoy mikroskopa (Erythrocytes at pathology: reflections at an electronic microscope). Arkh. Patologii. 2004;3:53–61.
- Yusipova IP, Mats AN, Tuganova VE. Tekhnika aglomeratsionnoy proby dlya diagnostiki lekarstvennoy allergii (Technique of sintering test for diagnostics of medicinal allergy). Klinicheskaya meditsina. 1972;50(4):107–110.
- Canonica GW, Virchow JC, Ziegler P, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite (HDM) slit-tablet treatment of HDM allergic asthma. Expert review of clinical immunology. 2016;12(8):805–815.
- Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. Annu. Rev. Physiol. 2009;71:489–507.
- Gandhi VD, Davidson C, Asaduzzaman M, et al. House dust mite interactions with airway epithelium: role in allergic airway inflammation. Curr. Allergy Asthma Rep. 2013;13:262–270.

9. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? / M.A. Calderon, A. Linneberg, J. Kleine-Tebbe [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 136. – P. 38–48.
10. Selvaraj N. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes / N. Selvaraj, Z. Bobby, V. Sathiyapriya // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 366 (1–2). – P. 190–195.
11. SQ house dust mite (HDM) slit-tablet provides clinical improvement in HDM-induced allergic rhinitis / L. Klimek, H. Mosbech, P. Ziegelmayer [et al.] // Expert review of clinical immunology. – 2016. – Vol. 12. – N 4. – P. 369–377.
12. T follicular helper cell plasticity shapes pathogenic T helper cell-mediated immunity to inhaled house dust mite / A. Ballesteros-Tato, T.D. Randall, F.E. Lund [et al.] // Immunity. – 2016. – Vol. 44. – N 2. – P. 259–273.

9. Calderon MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? J. Allergy Clin. Immunol. 2015;136:38–48.
10. Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes. Clin. Chim. Acta. 2006;366(1–2):190–195.
11. Klimek L, Mosbech H, Ziegelmayer P, et al. SQ house dust mite (HDM) slit-tablet provides clinical improvement in HDM-induced allergic rhinitis. Expert review of clinical immunology. 2016;12(4):369–377.
12. Ballesteros-Tato A, Randall TD, Lund FE, et al. T follicular helper cell plasticity shapes pathogenic T helper cell-mediated immunity to inhaled house dust mite. Immunity. 2016;44(2):259–273.

ОЦІНКА СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО ПОБУТОВИХ АЛЕРГЕНІВ ЗА ДОПОМОГОЮ НВЧ-ДІЕЛЕКТРОМЕТРІЇ

Е.М. Солошенко¹, Г.К. Кондакова¹, В.Г. Колесніков², Н.В. Хміль², З.М. Шевченко¹, Т.П. Ярмач¹

¹ ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

² Інститут радіофізики та електроніки ім. О.Я. Усикова НАН України

Резюме

У зв'язку з ростом поширеності та тяжкості алергічних захворювань розробка нових еспрес-методів оцінки сенсibilізації до різних алергенів, у тому числі побутових, на сучасному етапі є актуальною задачею.

Мета даної роботи полягала в оцінці можливості застосування НВЧ-діелектрометрії для виявлення сенсibilізації до побутових неінфекційних алергенів. Під наглядом знаходились 42 хворих на дерматози (28 жінок, 14 чоловіків) віком від 25 до 63 років, у яких в анамнезі була підвищена чутливість до побутових алергенів. Сенсibilізацію до алергенів домашнього пилу та пір'я птиці визначали за допомогою реакції агрегації лейкоцитів та оцінки швидкості осідання еритроцитів, навантажених алергенами. Паралельно досліджували діелектричну проникність крові за допомогою НВЧ-діелектрометрії. У зразках крові пацієнтів у присутності побутових алергенів виявляли збільшення показника, який характеризує дійсну частину діелектричної проникності. Відмічали пряму кореляційну залежність результатів діелектричної проникності крові і реакції агрегації лейкоцитів, а також швидкості осідання еритроцитів, навантажених алергенами, що дозволяє в перспективі рекомендувати НВЧ-діелектрометрію як еспрес-метод в комплексній діагностиці сенсibilізації до побутових алергенів.

Ключові слова: НВЧ-діелектрометрія, сенсibilізація, побутові алергени, кров.

ESTIMATION OF SENSITISATION TO DOMESTIC ALLERGENS BY MEANS OF EHF-DIELECTROMETRY

E.N. Soloshenko¹, A.K. Kondakova¹, V.G. Kolesnikov², N.V. Khmilya², Z.M. Shevchenko¹, T.P. Yarmak¹

¹ SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

² O.Ya. Usikov Institute for Radiophysics and Electronics of NAS of Ukraine

Abstract

At present time it is actual to develop of new express-methods for estimation of a sensitisation to various allergens, in particular to domestic allergens, because of increase of growth, prevalence and heaviness of the allergic diseases.

The objective of the work is estimation of possibility of application of EHF-dielectrometry method for diagnostics to domestic not infectious allergens. Under monitoring had been 42 patient by dermatosis (28 women, 14 men) at the age from 25 till 63 years which in the anamnesis had a hypersensitivity to domestic allergens. The sensitisation to allergens of domestic dust and a pillow's feather was defined with the help of leukocytes' agglomeration reaction and the estimation of erythrocytes' sedimentation in the presence of domestic allergens. At parallel the dielectric permeability of blood was investigated by means of EHF-dielectrometry of millimetric range of radio-waves. In samples of blood of patients in the presence of domestic allergens was revealed the increase of real part dielectric permeability. It is noticed the direct correlation dependence of results of dielectric permeability of blood and leukocytes' agglomeration reaction, and also erythrocytes' sedimentation coated with allergen that allows to recommend in the long term EHF-dielectrometry as an express method in complex diagnostics of a sensitisation to domestic allergens.

Key words: EHF-dielectrometry, sensitisation, domestic allergens, blood.

Сведения об авторах:

Солошенко Эльвира Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией аллергологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

Кондакова Анна Константиновна – канд. биол. наук, зам. директора по научной работе ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

Колесников Владимир Григорьевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. отдела биофизики Института радиофизики и электроники им. А.Я. Усикова НАН Украины; e-mail: kolesnik@ire.kharkov.ua

Хмель Наталья Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела биофизики Института радиофизики и электроники им. А.Я. Усикова НАН Украины.

Шевченко Зоя Михайловна – мл. науч. сотр. лаборатории аллергологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

Ярмач Татьяна Павловна – мл. науч. сотр. лаборатории аллергологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

Синдром Уэлла в группе эозинофильных дерматозов

Л.Д. Калюжная, Л.В. Гречанская

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика

Резюме

В статье приведен клинический случай синдрома Уэлла. Синдром Уэлла является кожным заболеванием неизвестной этиологии, которое клинически характеризуется плотными бляшками, напоминающими целлюлит. Эозинофильный инфильтрат, обнаруживаемый при патогистологической диагностике, позволяет установить правильный диагноз.

Ключевые слова: синдром Уэлла, целлюлит, эозинофильный инфильтрат.

Многие заболевания кожи проявляются эозинофильными инфильтратами, и только клиникапатологическая корреляция способствует установлению диагноза. Эозинофильные инфильтраты часто вызваны артроподными насекомыми и лекарственными осложнениями («клопы» и «лекарства»), аутоиммунными буллезными заболеваниями (особенно буллезный пемфигоид), а также атопическим дерматитом и аллергическим контактным дерматитом. Поскольку эозинофилы обычно разрушаются и теряют свою морфологическую целостность, они способствуют отложению в ткани токсических гранул протеинов и медиаторов. Тот факт, что интактные клетки не распознаются, затрудняет оценку эозинофилов при различных заболеваниях.

В 1879 г. П. Эрлих назвал эти клетки эозинофилами, поскольку при различных заболеваниях цитоплазматические гранулы интенсивно окрашивались красителем эозиновой кислоты. Эозинофильные лейкоциты обладают характерными гранулами и циркулируют в периферической крови. За исключением желудочно-кишечного тракта, костной и лимфоидной ткани (включая селезенку, тимус и лимфатические узлы) эозинофилы обнаруживаются в тканях только в случае воспаления и часто ассоциированы с аллергической реактивностью или экстраинтестинальными паразитарными заболеваниями. Ультраструктурно эти характерные мембраносвязывающие специфические гранулы отличаются электронноплотной сердцевинкой и менее плотным матриксом.

Эозинофилы продуцируют множество факторов, которые отражают их роль в воспалении и стимулируют последующую активность. Эозинофилы притягиваются в ткани и в дальнейшем активизируют следующие факторы: хемокины, другие цитокины, молекулярное слипание. Они же мигрируют из периферической крови в ткани через кровеносные сосуды. Цитотоксическое действие эозинофилов значительно активизирует гранулоцитарно-стимулирующий фактор, а в последующем – интерлейкин-3 (IL-3), IL-5, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и другие возможности.

Эозинофильные дерматозы представляют собой широкий круг заболеваний, гистологически представленных присутствием эозинофилов в воспалительном инфильтрате со склонностью их к деградации. Чаще всего причиной эозинофильного инфильтрата являются укусы антропоподных насекомых, лекарственные высыпания и аллергические заболевания. Паразитарные инфекции, особенно эктопаразиты и гельминты, часто характеризуются эозинофильной реакцией. Кроме того, наличие эозинофильного инфильтрата отличаются уртикарный васкулит, аллергический гранулематоз и уртикарные высыпания. К эозинофильным дерматозам относят гранулема лица, гиперэозинофильный синдром, синдром Уэлла (Well's).

Синдром Уэлла является заболеванием кожи невыясненной этиологии, клинически характеризующийся плотными бляшками, напоминающими целлюлит. Заболевание описано Well в 1971 г. и названо

им «рецидивирующий гранулематозный дерматит с эозинофилией». Позже этот автор переименовал описанную патологию в «эозинофильный целлюлит». А далее происходит всегда вызывающее одобрение событие: в силу уважения к этому ученому Spigel и Winkelmann в 1979 г. предлагают эпоним «синдром Уэлла». С этого времени в литературе описано около 100 случаев синдрома Уэлла (от новорожденных до 70-летних пациентов).

В описании клиники синдрома Уэлла отмечают, что он характеризуется на начальной стадии зудом и чувством жжения, которые предшествуют отечным узлам и бляшкам, имеющим кольцевидную или гирляндовидную конфигурацию, иногда с фиолетовым венчиком. Поражение ярко-красное, в последующем проявления блекнут с розово-коричневой, коричневой или серой окраской. Бляшки обычно уплотняются, чаще через 4–6 нед рассасываются. Значительно реже клинически наблюдаются папулы, пузырьки и геморрагические пузыри, из системных проявлений – недомогание, повышенная температура тела. Чаще высыпания наблюдаются на конечностях, но поражение нередко определяется и на туловище. Нередко предварительный ошибочный диагноз звучит как розистое воспаление или острый целлюлит.

Рекомендуемая начальная терапия при синдроме Уэлла представлена оральными глюкокортикоидами, обычно в дозе преднизолона 10–80 мг в сутки. Улучшение, как правило, наступает через несколько дней. У большинства больных успешным является снижение дозы в течение 1 мес. Рецидивы предлагают лечить повторяющимися курсами. У ослабленных больных возможны более длительные курсы. Иногда в терапию включают доксициклин, дапсон, гризеофульвин.

Под нашим наблюдением находился **пациент В., 67 лет**, обратившийся в связи с длительно существующими (до полугода) высыпаниями на коже ягодиц, задней поверхности бедер, живота. Высыпания сопровождалось зудом, чувством покалывания. При осмотре в указанных участках наблюдались бляшки размером от 5-копеечной монеты до элементов диаметром 3–10 см. Высыпания красно-цианотичного цвета, значительно выступающие над окружающей кожей, с гладкой поверхностью. На нескольких бляшках поверхность со склонностью к экссудации в виде мелких везикул с серозным содержимым или открывшимися поверхностными эрозиями. Особо обратила на себя внимание деревянистая плотность бляшек при пальпации (рис. 1). Именно эта плотность

в сочетании с застойно-багровой окраской прежде всего заставила предположить лимфому кожи и реализовать патогистологическое исследование.

Морфология препарата оказалась неожиданной: инфильтрация была представлена преимущественно эозинофилами (рис. 2).

Патогистологическое заключение: густой диффузный полосовидный инфильтрат, представленный большим количеством эозинофилов с примесью лимфоцитов и гистиоцитов, со слабо выраженным эпидермотропизмом. Сосочковый слой дермы отечен, сосуды дермы расширены. В эпидермисе отмечается выраженный акантоз.

После установления диагноза – варианта эозинофильного дерматоза – синдрома Уэлла, была назначена системная терапия – глюкокортикоиды в виде преднизолона 40 мг в сутки. Наружная терапия также состояла из топических глюкокортикоидов. Уже через 1 нед отмечалась положительная динамика, преимущественно выражавшаяся в снижении плотности бляшек, а через 3 нед – почти полном устранении плотности очагов.



Рис. 1. Пациент Г. Диагноз: синдром Уэлла (здесь и далее фото представлено автором)

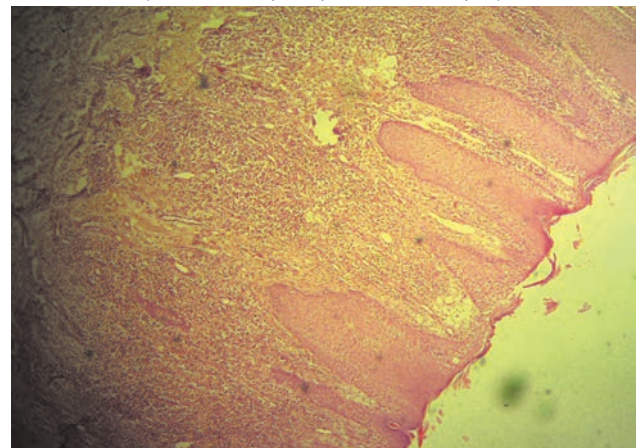


Рис. 2. Пациент Г. Патогистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином

Список литературы

1. Stetson C. Eosinophilic dermanoses [Text] / C. Stetson, K. Leiferman // In: Dermatology. – Mosby. – 2008. – Vol. 1. – P. 369–378.
2. Sterry W. Dermatology [Text] / W. Sterry, R. Paus, W. Burgdorf // Thieme. – 2005. – Vol. 1. – P. 173.

References

1. Stetson C, Leiferman K. Eosinophilic dermanoses. In: Dermatology. Mosby. 2008;1:369–378.
2. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Dermatology. Thieme. 2005;1:173.

СИНДРОМ УЕЛЛА В ГРУПІ ЕОЗИНОФІЛЬНИХ ДЕРМАТОЗІВ

Л.Д. Калюжна, Л.В. Гречанська

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

В статті наведено клінічний випадок синдрому Уелла. Синдром Уелла є шкірним захворюванням невідомої етіології, що клінічно характеризується щільними бляшками, які нагадують целюліт. Патогістологічна діагностика, при якій виявляють еозинофільні інфільтрати, дає змогу встановити правильний діагноз.

Ключові слова: синдром Уелла, целюліт, еозинофільний інфільтрат.

WELL'S SYNDROME IN EOSINOPHILIC DERMATOSIS GROUP

L.D. Kaliuzhna, L.V. Hrechanska

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The article describes a clinical case of the Well's syndrome. Well's syndrome is cutaneous disorder of unknown etiology characterized clinically by indurated plaques resembling cellulitis. Pathohistological examination, which an eosinophilic infiltrate is detected, allows to establish the correct diagnosis.

Key words: Well's syndrome, cellulitis, eosinophilic cellulitis.

Сведения об авторах:

Калюжная Лидия Денисовна — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; тел.: +38 (050) 500-81-90.

Гречанская Лариса Васильевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; тел.: +38 (096) 413-22-61.

Клиническая и дерматоскопическая характеристика невусов с венчиком

А.С. Чеховская

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме

В статье представлен научно-медицинский литературный обзор по вопросам этиопатогенетических аспектов, клинических и диагностических критериев невусов с венчиком. Указаны дерматоскопические признаки невуса Сеттона и Мейерсона. Приведен клинический случай невуса Мейерсона.

Ключевые слова: невус Сеттона, невус и феномен Мейерсона, дерматоскопия, галоневус, венчик, пигментная сеть, пигментное образование.

Невус Сеттона и невус Мейерсона ранее в классификации новообразований кожи относили к невусам с венчиком, поскольку они имели одну общую особенность – ободок вокруг пигментного образования. Невус Сеттона – пигментный невус с зоной периферической депигментации; согласно последней гистологической классификации ВОЗ 2006 г., занимает отдельное место в доброкачественных меланоцитарных опухолях – галоневус. Невус Мейерсона имеет ободок экземы вокруг меланоцитарного невуса и, согласно последней классификации, относится к доброкачественным меланоцитарным топографо-специфическим невусам [3, 4].

Из истории известно, что в 1916 г. известный американский дерматолог Richard L. Sutton (1878–1952) описал своеобразную форму пигментного невуса кожи, назвав ее приобретенной центробежной лейкодермой. А в 1964 г. S.B. Frank и H.J. Cohen впервые применили термин «галоневус» (греч. *halos* – круг, кольцо). В дальнейшем эта форма, оказавшаяся не столь уж редкой, многократно была описана в литературе под этим и под некоторыми другими названиями: невус Саттона, периневусное витилиго, невус Сеттона [1, 2].

Галоневус встречается у лиц обоих полов и любой возрастной категории, но чаще – у детей

и в юношеском возрасте. Возникает у сибигов и при наследственной отягощенности по витилиго, которая наблюдается у 20% пациентов с галоневусом, а также у лиц, склонных к аутоиммунным заболеваниям. У людей с галоневусами на других участках кожи могут также отмечаться диспластические невусы [5].

Патогенетически появление обесцвеченного ободка вокруг невуса объясняется:

- снижением уровня меланина в меланоцитах, вследствие чего он исчезает из эпидермиса и часть меланоцитов разрушается клетками иммунной системы и цитотоксическими антителами;
- реакцией кожи на воздействие повышенного ультрафиолетового облучения и развитием на фоне солнечных ожогов, фотодерматитов.

Клинически при возникновении невуса Сеттона в первую очередь появляется пигментный невус, а затем вокруг него образуется ободок депигментированной кожи (рис. 1). В некоторых случаях депигментации может предшествовать небольшое покраснение. Сам невус представляет собой красно-коричневый, светло-коричневый или коричневый узелок, немного возвышающийся над уровнем кожи. Он имеет округлую форму и четкие границы.

Участок обесцвечивания обычно в 2–3 раза шире расположенного в его центре пигментного образования, и может быть несимметричным [6].

Среди редких форм встречается галоневус с гиперкератотическим центральным невусом (рис. 2, 3), который описан профессором дерматологии Сергеевым Ю.В. Этот тип невуса имеет доброкачественное течение и на его поверхности накапливаются гиперкератотические массы, которые частями могут отслаиваться. В таких случаях рекомендовано удаление невуса.

Кроме этого в практике дерматологов встречаются гигантские пигментные невусы Сеттона (рис. 4, 5). У пациентов могут обнаруживаться депигментированные пятна по типу витилиго и множественные пигментные невусы. При осмотре следует обратить внимание на то, что участки депигментации располагаются вокруг пигментных невусов.

Наиболее характерным симптомом невуса Сеттона, в отличие от других невусов и невуса Мейерсона, является его стадийное развитие:

- возникновение пигментного образования;
- появление вокруг невуса участка гипопигментации или депигментации;
- регресс пигментной части невуса в течение нескольких лет (рис. 6);
- постепенное окрашивание депигментированного ободка до цвета нормальной кожи.

Типичная клиническая картина и стадийность развития во многих случаях позволяют без затруднения установить диагноз невуса Сеттона. Для уточнения диагноза проводится биопсия (пункционная или тотальная эксцизионная), дерматоскопия, сиаскопия [1]. Гистопатологическая картина галоневуса: дермальный или сложный невус с лимфогистиоцитарной инфильтрацией вокруг и между клетками невуса. В области венчика отмечается уменьшение количества или полное исчезновение меланоцитов (по данным электронной микроскопии).

Среди методов инструментальной диагностики выделяют дерматоскопию. Дерматоскопически по периферии пигментного невуса определяется чаще симметричный, беспигментный, сохраняющий кожный рисунок и рост волос ореол, в несколько раз превосходящий по размеру центральную часть (рис. 7).

При дифференциальной диагностике сложности возникают при появлении галоневуса на фоне существующего витилиго. Различить их помогает цифровая дерматоскопия.

При эпилюминесцентной диагностике в центре образования обнаруживается скопление невусных клеток, окруженных инфильтратом из лимфоцитов, и отсутствие меланоцитов в эпидермисе в области депигментированного ободка. Кроме того, депигментация кожи вокруг невусов (так

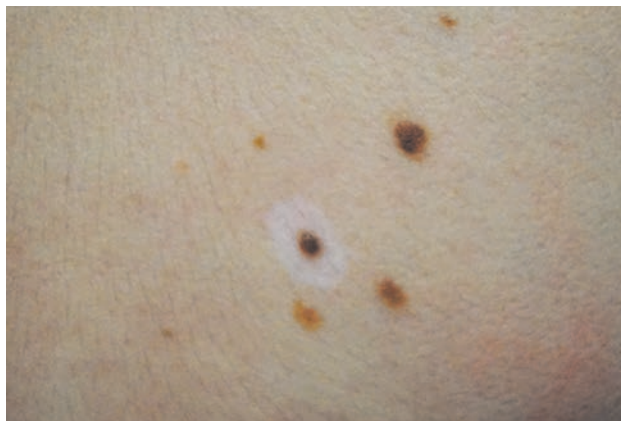


Рис. 1. Невус Сеттона (фото предоставлено автором)

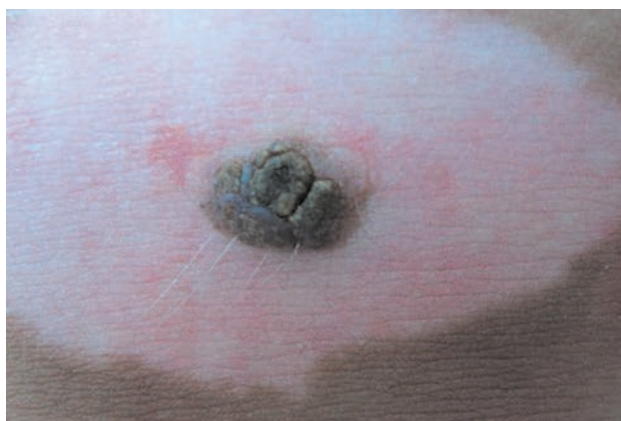


Рис. 2. Гиперкератотический невус Сеттона (фото предоставлено Сергеевым Ю.В.)



Рис. 3. Дерматоскопическая картина гиперкератотического невуса Сеттона (фото предоставлено Сергеевым Ю.В.)



Рис. 4. Гигантский невус Сеттона (фото предоставлено Сергеевым Ю.В.)



Рис. 5. Дерматоскопия фрагмента гигантского невуса Сеттона
(фото предоставлено Сергеевым Ю.В.)

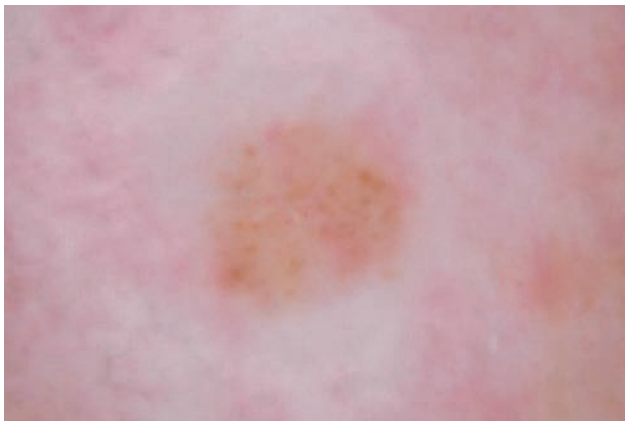


Рис. 6. Постепенный регресс пигментной части невуса Сеттона
(здесь и далее фото предоставлено автором)



Рис. 7. Дерматоскопическая картина невуса Сеттона

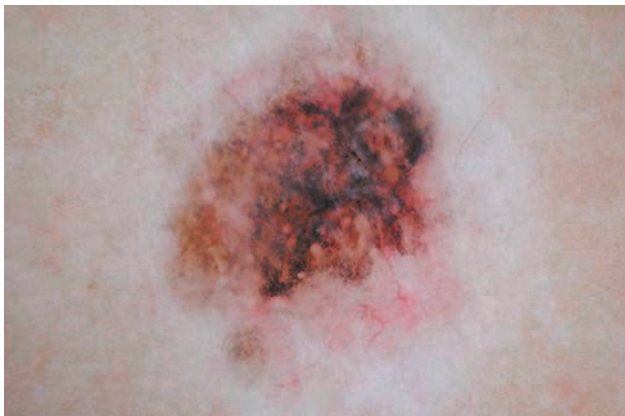


Рис. 8. Дерматоскопическая картина регрессирующей меланомы с гало

называемый синдром Сеттона) может иметь место при злокачественных опухолях внутренних органов, а также при меланоме кожи (рис. 8).

В 1987 г. доктором Ротולי с коллегами (Rotoli et al., 1987) был описан случай галомеланомы с гистологическими признаками трансэпидермальной регрессии. Клинически опухоль имела депигментированные зоны вокруг нее. При морфологическом исследовании была выявлена поверхностно-распространяющаяся меланوما со слабой лимфоидной инфильтрацией дермы; клинически был отмечен неблагоприятный прогноз. Поэтому для исключения меланомы необходимо проводить биопсию образования и последующее гистологическое изучение образца. Кроме того, невус Сеттона необходимо дифференцировать с нейрофибромой, дерматофибромой, вульгарными бородавками, врожденным и атипичным голубым невусом, невусом Шпица и др.

В своей практике мы наблюдали 5 больных с невусами Сеттона в возрасте от 4 до 17 лет. Галоневусы у пациентов имели округлую форму диаметром от 3 до 9 мм и возвышались над уровнем кожи на 1,5–2,5 мм. Вокруг центрального невуса присутствовал депигментированный венчик, превышающий в 3–4 раза диаметр невуса. У пациентов наблюдалось как спонтанное исчезновение этих образований, так и появление новых. За период наблюдения, который составил 3 года, малигнизации невусов Сеттона не отмечено.

Удалять невус необходимо лишь в том случае, если имеется подозрение на то, что характер образования злокачественный. Симптомами перерождения могут быть изменения цвета невуса, его размеров, а также нарушение целостности его поверхности. Признаком осложнений также будут болевые ощущения или дискомфорт в области родинки. Если в сочетании с этими симптомами не удастся четко дифференцировать невус от меланомы, то следует прибегнуть к его полному хирургическому иссечению вместе с депигментированным ореолом вокруг. Кроме хирургического иссечения могут быть применены методы радиоволновой или лазерной деструкции.

В большинстве случаев спустя 2–4 года галоневусы подвергаются спонтанному регрессу с последующим исчезновением депигментированной области. Иногда они персистируют или на месте бывшего невуса остается одна депигментация. Наконец, в очень редких случаях (у взрослых) множественные гало-невусы могут быть предшественниками или признаками первичной меланомы на другом участке.

Невус Мейерсона (nevus Meyerson)

Невус Мейерсона – доброкачественный меланоцитарный невус, который окружен ореолом экзематозной и/или папуло-сквамозной реакции,

часто сопровождающийся зудом (рис. 9). В 1971 г. Мейерсон (Meyerson L.B.) впервые описал ободок экземы вокруг меланоцитарного невуса [10].

В 3 раза чаще встречается у мужчин (средний возраст 30 лет), чем у женщин. Также может возникнуть у больных с экземой или при atopическом состоянии (астма или сенная аллергия). Тем не менее, чаще всего встречается у здоровых людей без каких-либо предварительных условий. Невус Мейерсона обычно развивается как единственный зудящий элемент, но о множественных повреждениях, появляющихся одновременно, также сообщалось [4, 11].

Причина возникновения невуса Мейерсона не известна. Иссечение центральной меланоцитарной части приводит к разрешению экзематозной реакции, которое предполагает, что невус является причиной ее появления. Это может быть результатом реакции иммунных клеток (CD4+ лимфоцитов) против мишени антигена на поверхности клетки невуса (меланоцитов) [5, 6]. Факторы, способствующие развитию невуса Мейерсона, включают:

- воздействие ультрафиолетового излучения (в одном случае ореол дерматита возник через несколько недель после того, как пациент испытал серьезные солнечные ожоги);
- интерферон- α -2b (поражения появились у пациента с болезнью Бехчета, который лечился этим препаратом);
- беременность.

Клинически невус Мейерсона состоит из центрально невуса, который имеет четкие границы и однородный цвет. Вокруг него – венчик, в 2,5 раза превышающий размер самого невуса, с эритемой, везикулезными высыпаниями, незначительной отечностью, шелушением на поверхности [7–9].

Клинический случай

Пациентка 25 лет, беременность – 24 нед. Жалобы на появление 6 дней назад ореола воспаления вокруг существующей родинки на коже груди, выраженный зуд. Из анамнеза болезни стало известно, что невус существует с 15 лет. Самолечение не применяла. При объективном осмотре обнаружен один невус на коже левой молочной железы до 4–5 мм в диаметре коричневого цвета, слегка возвышающийся над поверхностью кожи и окруженный кольцом гиперемии с нерегулярными и нечеткими краями, шелушением на поверхности.

Соскоб на мицелий был отрицательный, свечение образования в лучах лампы Вуда тоже оказалось безрезультатным. При эпифлюоресцентной диагностике в центре образования обнаруживалась коричневая регулярная пигментная сеть, равномерно распределенные темно-коричневые глобулы, отсутствие меланоцитов в эпидермисе в области гиперемизированного ободка,

признаков озлокачествления не было обнаружено (рис. 10). Это позволило установить пациентке диагноз «Невус Мейерсона» и назначить топический глюкокортикостероид (ГКС) 1 раз в день на протяжении 7 дней. После проведенного лечения явления экзематизации вокруг невуса исчезли, зуд перестал беспокоить.

При диагностике невуса Мейерсона с помощью гистологического исследования кожи вокруг невуса наблюдают воспалительную реакцию, схожую с псориазом и экземой [7]. При дифференциальной диагностике невуса Мейерсона важно исключить галоневус. Основное различие между этими двумя невусами – то, как изменяется центральная часть невуса. Повреждение в центре невуса Мейерсона никогда не изменяется и не исчезает, даже когда окружающая экзема разрешилась. Напротив, центральная часть галоневуса обычно изменяется в цвете и в конечном счете может полностью исчезнуть. Кроме того, его необходимо дифференцировать с меланомой, розовым лишаем Жибера, краснухой и сифилисом.

Особого лечения невус Мейерсона не требует, поскольку экзема вокруг него обычно проходит самостоятельно в течение нескольких недель. Однако при выраженном зуде, гиперемии можно назначать топические ГКС в течение от нескольких дней до 2 нед. Поскольку невус не является злокачественным, то при регулярном наблюдении у дерматолога его можно не удалять.



Рис. 9. Невус Мейерсона



Рис. 10. Дерматоскопическая картина невуса Мейерсона

Если же экзема располагается вокруг диспластического невуса, то рекомендуется его хирургическое иссечение с последующим гистологическим исследованием. Некоторые специалисты предпочитают проводить хирургическое иссечение подобного образования в любом случае, что, по их мнению,

является профилактикой возможного озлокачествления невуса.

Приведенные в статье клинические, дерматоскопические критерии невусов с венчиками (невус Сеттона, Мейерсона) позволяют вовремя выявить признаки озлокачествления и провести дифференциальную диагностику в сомнительных случаях.

Список литературы

1. Аксененко М.Б. Применение метода сиаскопии для оценки выраженности патологических изменений в коже при развитии меланоцитарных новообразований [Текст] / М.Б. Аксененко, Т.Г. Рукша, Н.Б. Толстикова, С.П. Кузнецов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 31–36.
2. Галил-Оглы Г.А. Дерматоонкология [Текст] / Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочков, Ю.В. Сергеев. – М.: Медицина для всех, 2005. – 870 с.
3. Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов [Текст] / М.Л. Гельфонд // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 69–79.
4. Ламоткин И.А. Меланиновые и меланоцитарные поражения кожи [Текст] / И.А. Ламоткин. – М.: Бино, 2011. – 248 с.
5. Ламоткин И.А. Онкодерматология: атлас: учебное пособие [Текст] / И.А. Ламоткин. – М.: Бино, 2017. – 878 с.: ил.
6. Молочков В.А. Меланоцитарные невусы [Текст] / В.А. Молочков // Практическая медицина. – 2009. – № 5 (37). – С. 36–40.
7. Clinical, dermoscopic and histopathological evaluation of the Meyerson nevus: case report [Text] / T. Gabbi, E.D. Omar, P.R. Criado et al. // An Bras Dermatol. – 2010. – N 85 (5). – P. 6810–683.
8. Dermoscopy, reflectance confocal microscopy and immunohistochemical analysis in melanocytic lesions with Meyerson's phenomenon [Text] / A. Oliveira, E. Arzberger, C. Massone // Dermatology. – 2014. – N 229 (4). – P. 297–305.
9. Loh J. Meyerson Phenomenon [Text] / J. Loh, P. Kenny // J Cutan Med Surg. – 2010. – N 14 (1). – P. 30–32.
10. Meyerson LB. A peculiar papulosquamous eruption involving pigmented nevi [Text] / L.B. Meyerson // Arch Dermatol. – 1971. – N 103 (5). – P. 510–512.
11. Pi em J. Melanocytic lesions with eczematous reaction (Meyerson's phenomenon) – a histopathologic analysis of 64 cases [Text] / J. Pi em, L. Stojanović, B. Luzar // J Cutan. Pathol. – 2012. – N 39 (10). – P. 901–910.

References

1. Aksenenko MB, Ruksha TG, Tolstikhin NB, Kuznetsov SR. Primenenie metoda siaskopii dlja ocenki vyrazhennosti patologicheskikh izmenenij v kozhe pri razviti melanocitarnykh novoobrazovanij (Application of the method of siaskopy to assess the severity of pathological changes in the skin during the development of melanocyte neoplasms). Bulletin of Dermatology and Venereology. 2011;4:31–36.
2. Galil-Ogly GA, Molochkov VA, Sergeev Yu V. Dermatoonkologiya (Dermatooncology). Moscow: Medicine for all, 2005. 870 p.
3. Gelfond ML. Dyfferentsyal'naya dyagnostyka opukholey kozhy v praktyke dermatologov y kosmetologov (Differential diagnosis of skin tumors in the practice of dermatologists and cosmetologists). Practical oncology. 2012;13(2):69–79.
4. Lamotkin IA. Melaninovy e i melanocitarnye porazheniya kozhi (Melanin and melanocytic skin lesions). Moscow: Binom, 2011. 248 p.
5. Lamotkin IA. Onkodermatologiya: atlas: uchebnoe posoby e (Oncodermatology: atlas: a textbook). Moscow: Binom, 2017. 878 p.: ill.
6. Molochkov VA. Melanocitarnye nevusy (Melanocytic nevi). Practical medicine. 2009;5(37):36–40.
7. Gabbi T, Omar ED, Criado PR, et al. Clinical, dermoscopic and histopathological evaluation of the Meyerson nevus: case report. An Bras Dermatol. 2010;85(5):681–683.
8. Oliveira A, Arzberger E, Massone C. Dermoscopy, reflectance confocal microscopy and immunohistochemical analysis in melanocytic lesions with Meyerson's phenomenon. Dermatology. 2014;229(4):297–305.
9. Loh J, Kenny P. Meyerson Phenomenon. J Cutan Med Surg. 2010;14(1):30–32.
10. Meyerson LB. A peculiar papulosquamous eruption involving pigmented nevi. Arch Dermatol. 1971;103(5):510–512.
11. Pi em J, Stojanović L, Luzar B. Melanocytic lesions with eczematous reaction (Meyerson's phenomenon) – a histopathologic analysis of 64 cases. J Cutan. Pathol. 2012;39(10):901–910.

КЛІНІЧНА ТА ДЕРМАТОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВУСІВ З ВІНЧИКОМ

Г.С. Чеховська

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме

У статті представлений науково-медичний літературний огляд з питань етіопатогенетичних аспектів, клінічних та діагностичних критеріїв невусів з вінчиком. Вказані дерматоскопічні ознаки невуса Мейерсона і Сеттона. Наведено клінічний випадок невусу Мейерсона.

Ключові слова: невус Сеттона, невус і феномен Мейерсона, дерматоскопія, галоневус, вінчик, пігментна сітка, пігментні новоутворення шкіри.

CLINICAL AND DERMATOSCOPIC CHARACTERISTICS OF NEVUSES WITH A WHISK

G.S. Chekhovska

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The article presents a scientific and medical literature review on the issues of etiopathogenetic aspects, clinical and diagnostic criteria for nevuses with a whisk. Dermatoscopic signs of nevus Meyerson and Setton are indicated. The clinical case of Meyerson nevus is given.

Key words: Setton's nevus, nevus and Meyerson phenomenon, dermatoscopy, halonevus, corolla, pigment network, pigmented formation skin.

Сведения об авторе:

Чеховская Анна Станиславовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования.

Становлення та застосування телемедицини у світі та в Україні

К.І. Кравець

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме

У статті представлений огляд літературних даних щодо появи та застосування телемедицини в різних країнах світу та в Україні. Проекти з телемедицини застосовують у світі понад 30 років. Для України це відносно нова галузь, яка ще не набрала широкого розповсюдження.

Ключові слова: телемедицина, телеконсультації, телемедичне навчання, телемедична мережа України.

Телемедицина широко використовується у всьому світі. Оскільки, за результатами дослідження 2007 р., було знайдено 104 визначення поняття телемедицини [20], ВООЗ прийняла наступне визначення: «Надання медичних послуг на відстані з використанням інформаційних і телекомунікаційних технологій усіма медичними працівниками з метою обміну достовірною інформацією для діагностики, лікування та профілактики захворювань і травм, дослідження і оцінки, а також для процесу навчання працівників охорони здоров'я, що відбувається для покращення здоров'я фізичних осіб і громад» [13].

З історичної точки зору, телемедицина бере свій початок з 1905 р. Тоді професор Лейдинського університету Вільгельм Ейнтховен винайшов електрокардіографію (ЕКГ), зробив передачу електрокардіограми за допомогою телефонного кабелю на відстані 1,5 км з домашньої лабораторії в університетську клініку. Приставку «теле-» Ейнтховен використав для визначення дистанційної медичної допомоги [2].

У 1920-х роках деякі країни, зокрема Швеція, використовуючи радіо і азбуку Морзе, надавали дистанційний медичний супровід судам торгового морського флоту. Після Другої світової війни інтенсивний розвиток космічних програм призвів до появи нової галузі медицини – біорадіотелеметрії (телеметрії). Необхідність постійного контролю стану організму астронавтів (а також експериментальних тварин) призвела до необхідності створення систем для

дистанційної фіксації та реєстрації фізіологічних параметрів [5].

Перше згадування про телемедицину в сучасному значенні зустрічається в медичній літературі в 1974 р. [17]. В більш ранніх публікаціях замість терміну «телемедицина» використовували терміни «телегнозія» (telegnosis), телепсихіатрія (telepsychiatry) або фразу «консультація за допомогою телебачення», «діагноз за допомогою телебачення» [1].

У квітні 1924 р. в журналі Radio News з'явилась картина лікаря, який «оглядає» пацієнта через радіо, до якого під'єднаний телевізійний монітор (хоча телебачення було винайдене лише у 1929 р.). В 1957 р. Альберт Ютрас почав займатись телерадіологією в Монреалі, а в 1959 р. Сесіл Уїтсон в Інституті психіатрії Небраски розпочав програму теленавчання та телепсихіатрії. На початку 1960-х років NASA спільно з ВООЗ розпочали надання медичної допомоги населенню віддалених регіонів в Арізоні, застосовувавши парамедиків і мобільне оснащення (ЕКГ, рентген) [16].

В 1965 р. телемедична маніпуляція була проведена лікарем Майклом Е. Де Бекі. За допомогою супутника інтерконтинентального сполучення Early Bird та інтерактивних телевізійних систем лікар, знаходячись у резиденції США, підготував, слідкував за ходом та контролював операцію на відкритому серці в Швейцарії. В 1967 р. була встановлена повна телемедична система, яка

з'єднала Бостонський аеропорт з Масахусетською лікарнею. За її допомогою дослідники довели можливість використання інтерактивного телебачення для встановлення діагнозу хворому на відстані, передачі рентгенологічних, лабораторних та інших медичних даних [1].

У США за останні 10–15 років технологія пішла далеко вперед. Незважаючи на швидкий розвиток даної галузі, її послугами користуються відносно невелика кількість хворих (наприклад, в 1996 р. – близько 21 тис. людей). Ситуація в США частково обумовлена чіткою стратегією фінансування та оплати послуг, труднощами, пов'язаними з ліцензуванням медичної діяльності, проблемами, що стосуються відповідальності лікарів, і т. д. Великий обсяг наукових досліджень у галузі телемедицини в США ведеться в рамках фінансової підтримки уряду. Фінансування телемедичних проектів у США особливо значне і здійснюється як з бюджетних коштів Департаменту охорони здоров'я США, так і з коштів Міноборони США.

Найінтенсивніше результати телемедичних досліджень впроваджуються в підрозділах Міноборони США. Серед їх проектів можна виділити:

- проект з високоякісної передачі відеозображень та організації відеоконференцій по IP-мережах з використанням модемного зв'язку;
- проект створення телемедичної мережі для сухопутних військ США на базі медичних центрів в штатах Техас, Кароліна та ін.;
- проект співпраці телемедичної мережі ВМС США з освітньою мережею навчальних закладів і проект з діагностичної радіології, зберігання і передачі зображень;
- проект телемедичних консультацій у глобальному масштабі з використанням ресурсів супутникової системи Інмарсат, телефонних мереж загального користування та ін. У даному проекті телемедичні послуги надавались з території США у Хорватію, Сомалі, Македонію, Кувейт, Таїті та ін.

Контингент військ НАТО на Балканських островах використовує широкий спектр телемедичних послуг. Центр перспективних медичних технологій США організував автоматизовану мережу телемедичної допомоги для забезпечення американського війська. До складу мережі входять пункти в Боснії, Угорщині, Німеччині, Великобританії, США. Для обміну даними використовується мережа Інтернет і канали супутникового зв'язку.

У військових шпиталях як термінали використовують портативні комп'ютери, забезпечені модемом, текстовими і графічними редакторами, програмними засобами ведення баз даних. Зображення отримується за допомогою кольорової відеокамери із вбудованим жорстким диском. На високому рівні використовують оптичні запам'ятовуючі пристрої, кольорові принтери і рентгенографічну апаратуру.

Телемедицина давно впроваджена в приморських провінціях Канади. Компанії March Network, We Care Health Service Ink. разом з Alian Telecom, Canarie Inc. і Університетом м. Калгарі оголосили про запуск пілотної програми з домашньої телемедицини. Метою програми є створення в провінціях Nova Scotia і New Brunswick телемедичної служби для проведення моніторингу стану здоров'я пацієнтів, які знаходяться в домашніх умовах. У проекті передбачається використання інтерактивних технологій мереж передачі даних.

ВООЗ на міжнародних консультаціях з телемедицини в грудні 1997 р. визначила стратегічні завдання своєї діяльності. Підкреслено також важливість усвідомлення історичного етапу розвитку медицини, просування телемедицини як технології, у тому числі стандарти, якість сервісу, оцінку економічної ефективності, фінансування. ВООЗ з Міжнародним союзом з телекомунікацій у 1995 р. підписали «Меморандум розуміння», згідно з яким дві організації об'єднали свої зусилля в галузі інформаційних технологій і комунікацій для поліпшення якості медичної допомоги людям, що живуть у сільських і віддалених районах.

Японія почала роботи з напряму телемедицини в 1984 р. Сьогодні в країні здійснюється 153 проекти з телемедицини, у тому числі 13% – з телепатології, 48% – з радіології, 15% – консультації загального характеру, 14% – пропаганда здорового способу життя, 5% – наукові дослідження [19].

У Китаї в 1988 р. був заснований перший телемедичний консультативний центр, в якому вперше було проведено обговорення клінічних випадків з нейрохірургії з лікарями в Німеччині за допомогою супутника [24]. У вересні 1997 р. Китайський медичний фонд створив міжнародний комітет з медичних мереж, який розвивав медичну інформацію та телемедичну роботу [15].

Китай активізує військову телемедицину. У березні 1996 р. був оголошений проект CMINET, який здійснюється силами армії, Академії медичних наук, медичними центрами провідних університетів. У червні 1996 р. було оголошено встановлення високошвидкісного обміну між армійськими частинами.

В Австралії до запровадження телемедицини санітарна авіація була єдиним засобом медичного обслуговування на величезних малонаселених територіях. Сьогодні можна сказати, що санавіація вже витіснена: урядом країни підтримуються 58 проектів з телемедицини. В одному лише штаті Новий Південний Уельс, наприклад, реалізуються проекти з телемедицини на 2 млн доларів.

Малайзія почала запроваджувати телемедицину в 1997 р., коли був створений Малайзійський телемедичний план [21]. Малайзія в рамках програми Multimedia Super Corridor реалізує чотири проекти за участю американських фахівців: телеконсультації; телемедичне навчання; ринок медичних послуг,

у тому числі ліки; здоровий спосіб життя (найбільший проект).

Лідером телемедицини в Європі є Норвегія. У 1987 р. там почали реалізувати проєкт «Новий технічний розвиток на Півночі», а в 1991–1992 рр. у трьох провінціях Норвегії були організовані телемедичні студії. У 1993 р. в Університетській лікарні м. Тромсе був відкритий телемедичний відділ, якому норвезький уряд доручив запроваджувати телемедичну технологію по всій країні. У Норвегії з 1988 р. впроваджена система дистанційної діагностики і консультування з використанням засобів відеоконференцзв'язку та супутникових каналів зв'язку. Мобільні супутникові системи дають змогу надавати послуги по всій країні [3]. Станом на 1988 р. у Норвегії працювали 102 телемедичні програми, здебільшого в галузі радіології, психології, дерматології, патології, отоларингології [23].

В 1990 р. Головне управління телекомунікаціями Іспанії виступило спонсором проєкту REVISA (мережа медичних відеофонів) на Канарських островах (1,5 млн мешканців). Всі 7 островів та лікувально-профілактичні заклади на великих островах були забезпечені телемедичною базою, яка складалась з відеофонів з високою роздільною здатністю та відеокамер для телеконсультацій. В 1991 р. асоціація SATAI на Канарських островах стала першою у світі, що провела кількісний аналіз ДНК на відстані. Після 3 років роботи діяльність пішла на спад через припинення фінансування проєкту, оскільки останній виявився нездатним покрити витрати.

В 1994 р. в рамках проєкту FEST (Framework for European Services in Telemedicine) дві каталонські лікарні, одна в Барселоні, інша в Манресі, були з'єднані спільною мережею. До переліку телемедичних проєктів, які фінансувала Європейська спільнота із залученням іспанських партнерів, належать: проєкт EPIC, в якому взяли участь Політехнічний університет Мадриду та медичні пункти Андалусії; проєкт Teleprim, який забезпечував передачу телеелектрокардіографічних даних лікарям загальної практики в Естремадурі; проєкт Mobisave проводив експерименти з передачею даних від машин швидкої допомоги до лікарень за участю технічних партнерів.

В 1996 р. проводились експерименти з телерадіології між Мадридом (клініка Puerto de Nieerra) та Кольядо-Вільяльба на відстані 50 км. Того ж року Міністерство оборони почало проводити відеоконференції за допомогою супутникового зв'язку між військовим шпиталем в Мадриді та лінією фронту Боснії і Герцеговини. Починаючи з 1997 р. предмет телемедицини викладається на Канарських островах в Університеті La Laguna на медичному факультеті та факультеті інформаційних технологій [18].

У Греції перші розробки з телемедицини належать Скевосу Зервосу (1874–1958) з медичного факультету Університету Афін. Він розробив систему, яка давала змогу обстежувати пацієнта на відстані. Огляд включав у себе дані аускультатії та пульсу. Ці дані можна було передавати в будь-яку точку світу. Переваги цієї системи були продемонстровані на пленарних засіданнях медичної спільноти в Національному університеті м. Афін, в Національному технічному університеті м. Афін і в Афінській академії, під час яких сигнали передавали з кількох афінських лікарень і різних грецьких міст. Інформація про винахід професора Зервоса була опублікована у «Літописі медичної спільноти Афін» (1946–1956). Професор пропонував застосовувати її на борту грецьких кораблів, які курсували між містами Пірей та Нью-Йорк. Але на той час зв'язок був недешевим, тому систему не використовували.

В 1976 р. кардіолог Джордж Папаконстантіну за технічної підтримки Національного технічного університету м. Афін розробив систему передачі даних ЕКГ, використавши телефонний зв'язок. Цю систему застосовують і зараз. В 1989 р. лабораторія медичної фізики Університету Афін розпочала нову еру телемедичних послуг, провівши переконливу демонстрацію переваг для медичних закладів, отримуючи та передаючи дані рентгенівських знімків з лікарень та у зворотньому напрямку.

В 1992 р. Міністерство охорони здоров'я Греції встановило телемедичні термінали у 12 медичних закладах по всій країні. На сьогодні їх успішно використовують для обслуговування населення віддалених регіонів. Головна лікарня Sismonaglion в Афінах є координаційним центром і отримує запити на телемедичну допомогу. Таких випадків більше 3 тис. В 1995 р. лабораторія медичної фізики Університету Афін ввела в роботу телекардіологічну мережу TALOS для надання допомоги Егейському регіону [14].

В Італії перші експерименти з телемедицини проводились у Флоренції, а вперше застосували її у м. Трієст. З 1987 по 1990 р. Інститут радіології університету Аквіла єдиний працював за стандартними протоколами, хоча і не на комерційній основі. В 1986 р. Європейський комітет створив проєкт BICEPS, метою якого було встановити вклад телекомунікаційних технологій у розвиток системи охорони здоров'я. В 1993 р. вперше Лабораторія телероботехніки Політехнічного університету Мілана разом з лабораторією NASA проводили експерименти з телехірургії у м. Пасадена в Каліфорнії. В 1990-х роках Університет Удіні почав застосовувати консультації з телепатології. Між університетами та лікарнями Риму, Мілану, Анкони та Ферно існує відеозв'язок.

Одним з найважливіших факторів, що спонукав до розвитку телемедицини в Італії, були дослідницькі

проекти Європейського співтовариства, особливо в галузі медичної інформатики. Паралельно Міністерство досліджень Італії заснувало національний план з телемедицини, який почав користуватись попитом з 1993 р. До кінця 1994 р. були сформульовані завдання для різних асоціацій, які склались з дослідницьких інститутів, непрофільних організацій і комерційних компаній. На відміну від мети Європейського Союзу, ця програма повинна була пришвидшити попит на послуги. Деякі телекомунікаційні проекти охоплювали медичні програми. Наприклад, у Тоскані – Флоренції, Пізі – телеконсультації, телепередачі зображень у галузі кардіології та радіології для діагностики, телемедичне навчання, невідкладна допомога людям з обмеженими можливостями [16].

В Україні перший випадок застосування телемедицини був зафіксований близько 1935 р. у Львові, коли професор Мар'ян Франке організував постійне використання телеелектрокардіографії (телеЕКГ). Передавальна станція була розміщена у відділі інфекційних хвороб Львівської державної загальної лікарні, а приймальня – на кафедрі загальної та експериментальної патології медичного факультету Львівського університету. Кафедру очолював професор Мар'ян Франке, відділення – професор Вітольд Ліпінський [5].

В 1972 р. в Донецьку вперше була реалізована телерадіометрична реєстрація частоти серцевих скорочень у шахтарів під час виробничої діяльності в агресивних і вибухонебезпечних умовах вугільних шахт Донбасу. Досить ретельно були розроблені загальні підходи до проектування багатоканальних систем реєстрації результатів вимірювань [5].

У 1993 р. телемедицина виділена в окрему міжнародну бібліографічну рубрику. У 1998 р. була опублікована перша російськомовна монографія про телемедицину [12]. У 1999 р. вийшла перша в Україні монографія про телемедицину [7], в 2001 р. була видана книга «Клінічна телемедицина» [6].

В Україні у 2007 р. створено Державний клінічний науково-практичний центр телемедицини МОЗ України – єдиний спеціалізований заклад охорони здоров'я, створений для впровадження та розвитку телемедицини в Україні. Постановою Кабінету

Міністрів України від 01.10.2008 р. № 878 його віднесено до Переліку закладів охорони здоров'я, що забезпечують виконання загальнодержавних функцій. Згідно зі Статутом, Державний центр телемедицини забезпечує надання висококваліфікованої комплексної консультативної медичної допомоги населенню із застосуванням телемедичних технологій. З 2009 р. Державним центром телемедицини реалізується проект створення телемедичної мережі України, завдяки якій започатковано телемедичне консультування та обмін досвідом лікарів на «Порталі телемедицини». Галузевим нормативним документом із застосування телемедицини в Україні є Наказ МОЗ від 26.03.2010 № 261 «Про впровадження телемедицини в закладах охорони здоров'я та методичні рекомендації» [8].

27 липня 2010 р. в Україні відбулася презентація проекту «Мобільна медицина». Проект реалізувала компанія «МТС Україна» за підтримки МОЗ України та за участі представництва ООН в Україні. В рамках цього проекту було оснащено спеціальним обладнанням Державний клінічний науково-практичний центр телемедицини у м. Києві, МОЗ України та обласні клінічні лікарні у Донецьку та Ужгороді. Усі центри з'єднані в єдину телемедичну мережу за допомогою високошвидкісних каналів передачі даних, що мають високий ступінь надійності в експлуатації [11].

В 2012 р. «МТС Україна» повідомила про підписання угоди про співпрацю з дитячою клінікою «ОХМАТДИТ». Серед аспектів співпраці відзначались підвищення доступності медичних послуг за допомогою телемедицини, а також пов'язані з нею проекти. Згідно з договором, компанія «МТС Україна» буде оптоволоконну мережу для приміщень «ОХМАТДИТ», а той, в свою чергу, організовує роботу лікарів для надання медичної допомоги населенню за допомогою телемедицини [4].

24 лютого 2017 р. в НАТО відбулась конференція, на якій було зазначено завершення проекту з телемедицини, розпочатого в 2013 р. Проект очолили науковці і фахівці з Румунії та США (члени Альянсу НАТО), і країни-партнери – Фінляндія, Молдова, Україна. У вересні 2015 р. проект був успішно протестований в Україні, в м. Львові [9, 12, 19].

Список літератури

1. Блажис А.К. Телемедицина [Текст] / А.К. Блажис, В.А. Дюк. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 142.
2. Владимирский А.В. Марьян Франке и Витольд Липинский – основоположники телемедицины в Украине (неизвестные факты истории) [Текст] / А.В. Владимирский, О.Н. Стадник, М. Карлинская // Новини медицини та фармації. – 2013. – № 5 (449).
3. Власов О.П. Телемедицина в Европе, Азии и Америке [Текст] / О.П. Власов, В.А. Каймин [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://comitt.narod.ru/project/TELMED12.htm>
4. К телемедицинской сети МТС присоединится «ОХМАТДЕТ» [Текст] // Пресс-релиз компании «МТС Украина». [Електронний ресурс]. – Режим доступу <http://www.company.mts.ua/ru/news/press-relizy/3960-k-telemeditsinskoj-seti-mts-prisoedinitysya-ohmatdet/>
5. Казаков В.Н. Телемедицина [Текст] / В.Н. Казаков, В.Г. Климовицкий, А.В. Владимирский. – Донецк, 2002. – С. 100.
6. Клиническая телемедицина [Текст] / А.И. Григорьев, О.И. Орлов, В.А. Логинов, Д.В. Дроздов, А.В. Исаев, Ю.Г. Ревякин, А.А. Суханов. – М.: Слово, 2001. – 144 с.
7. Лях Ю.Е. Введение в телемедицину [Текст] / Ю.Е. Лях, А.В. Владимирский // Серия: Очерки биологической и медицинской информатики. – Донецк: ООО Лебедь, 1999. – 102 с.

References

1. Blazhys AK, Diuk VA. Telemedycyna (The telemedicine). Sankt-Peterburg, 2001. 142 p.
2. Vladymyrskyi AV, Stadnyk ON, Karlinska M. Marian Franke i Vitold Lipinskyi – osnovopolozhnykyi telemedytsyny v Ukrainie (neizvestnye fakty istorii) (Marian Franke i Vitold Lipinskyi are founders of the telemedicine in Ukraine (unknown facts of history)). Novyny medytsyny ta farmatsii. 2013;5:449.
3. Vlasov OP, Kaimyn VA. Telemedytsyna v Evrope, Azii i Ameryke (The telemedicine is in Europe, Asia and America). Available from: <http://comitt.narod.ru/project/TELMED12.htm>
4. K telemeditsinskoj seti MTC prisoedinitysya «OHMATDET» (The telemedical network of MTC will be joined by «OHMATDET»). Press-reliz kompanii MTC Ukraina. Available from: <http://www.company.mts.ua/ru/news/press-relizy/3960-k-telemeditsinskoj-seti-mts-prisoedinitysya-ohmatdet/>
5. Kazakov VN, Klimovitskiy VH, Vladymyrskiy AV. Telemedycyna (The telemedicine). Donetsk, 2002. 100 p.
6. Hryhorev AY, Orlov OY, Lohynov VA, Drozdov DV, Isaev AV, Reviakyn YuH, Sukhanov AA. Klinicheskaja telemedycyna (The clinical telemedicine). Moscow: Slovo, 2001. 144 p.
7. Liakh YuE, Vladymyrskiy AV. Vvedenie v telemedytsynu (Introduction to the telemedicine). Seriya: Ocherky byolohycheskoj i medycynskoj informatyky. Donetsk: Lebed, 1999. 102 p.
8. Nakaz MOZ vid 26.03.2010 № 261 «Pro vprovadzhenня telemedytsyny v zakladyakh okhrony zdorovia» (Order of Ministry of health of Ukraine from 26.03.2010 № 261 «About introduction of the telemedicine in establishments of health protection»).
9. NATO rozvyvaie systemu telemedytsyny za rady poriatunku liudei v nadvychaynykh sytuatsiakh (NATO develops the system of the telemedicine for advices of life-saving in emergencies). Available from: http://www.nato.int/cps/en/natohq/news_141822.htm?selectedLocale=uk

8. Наказ МОЗ від 26.03.2010 № 261 «Про впровадження телемедицини в закладах охорони здоров'я».

9. НАТО розвиває систему телемедицини за ради порятунку людей в надзвичайних ситуаціях [Текст] // [Електронний ресурс]. – Режим доступу http://www.nato.int/cps/en/natohq/news_141822.htm?selectedLocale=uk

10. Телемедицина. Новые информационные технологии на пороге XXI века. [Текст] / Под ред. проф. Р.М. Юсупова и проф. Р.И. Полонникова. – СПб.: Анатолия, 1998. – 488 с.

11. Устїнов О. В Україні закладені основи національної телемедичної мережі [Текст] / О. Устїнов // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 4 (78).

12. A Multinational Telemedicine Systems for Disaster Response: Opportunities and Challenges. [Text]. – Netherlands: IOS Press, 2017. – P. 181.

13. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11–16 December, Geneva, 1997 [Text]. – Geneva, World Health Organization, 1998.

14. Apostolakis I. Decentralization of the Greek National Telemedicine System [Text] // . Apostolakis, P. Valsamos, I. Varlamis // Healthcare Information Systems and Informatics: Research and Practices. – 2008. – P. 19.

15. Application of Telemedicine in Gansu Province of China [Text] / Hui Cai, Hongjing Wang, Tiankang Guo, Guoxian Bao // Plos One Tenth Anniversary, 2016. – <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158026>

16. Ferrer-Rocca O. Handbook of telemedicine [Text] / O. Ferrer-Rocca, M. Sosa-ludicissa // IOS press, Netherlands, 2002. – P. 297.

17. Mark R.G. Telemedicine system: «The missing link between homes and hospital?» [Text] / R.G. Mark // Mod.Nurs.Home. – 1974. – № 32 (2). – P. 39–42.

18. Martinez R.G. E-health experiences in Spain: mapping and analysis [Text] / R.G. Martinez, L.V. Cremades, C. Masella. – Barcelona, 2012. – P. 89.

19. NATO tests telemedicine system in Ukraine [Text] [Електронний ресурс]. – Режим доступу http://www.nato.int/cps/en/natohq/news_123670.htm – Заголовок з екрану

20. Sood S.P. Differences in public and private sector adoption of telemedicine: Indian case study for sectoral adoption [Text] / S.P. Sood // Studies in Health Technology and Informatics. – 2007. – V. 130. – P. 257–268.

21. Telehealth in Malaysia – An Overview [Text] / Conference paper, IEEE Symposium on Industrial Electronics and Applications, October 3–5, 2010, Penang, Malaysia, 2010.

22. Telemedicine in Japan [Text] / Japanese Telemedicine and Telecare Association, 2013. – P. 54.

23. Zanaboni P. Adoption of routine telemedicine in Norway: the current picture [Text] / P. Zanaboni, U. Knarvik, R. Wootton // Glob Health Action. – 2014. – V. 7. – P. 1–13.

24. Zhang C. The development and status of the telemedicine at home and abroad [Text] / C. Zhang, G.X. Wang, H.B. Xi // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2010. – V. 90. – P. 1726–1728.

10. Telemeditsyna. Novye informatsionnye tekhnologii na poroge XXI veka (The telemedicine. New information technologies on the threshold of the XXI century). Pod red. prof. R.M. Yusupova i prof. R.Y. Polonnykova. Sankt-Peterburh: Anatolyia, 1998. 488 p.

11. Ustinov OV. Ukraini zakladeni osnovy natsionalnoi teledychnoi merezhi (In Ukraine the stopped up bases of national telemedical network). Ukr. Med. Chasopys. 2010;4:78.

12. A Multinational Telemedicine Systems for Disaster Response: Opportunities and Challenges. Netherlands: IOS Press, 2017. 181 p.

13. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11–16 December, Geneva, 1997. Geneva, World Health Organization, 1998.

14. Apostolakis I, Valsamos P, Varlamis I. Decentralization of the Greek National Telemedicine System. Healthcare Information Systems and Informatics: Research and Practices, 2008. 19 p.

15. Hui Cai, Hongjing Wang Tiankang Guo, Guoxian Bao. Application of Telemedicine in Gansu Province of China. Plos One Tenth Anniversary. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158026>.

16. Ferrer-Rocca O, Sosa-ludicissa M. Handbook of telemedicine. IOS press, Netherlands, 2002. 297 p.

17. Mark RG. Telemedicine system: «The missing link between homes and hospital?» Mod. Nurs.Home, 1974;32(2):39–42.

18. Martinez RG, Cremades LV, Masella C. E-health experiences in Spain: mapping and analysis. Barcelona, 2012. 89 p.

19. NATO tests telemedicine system in Ukraine. Available from: http://www.nato.int/cps/en/natohq/news_123670.htm

20. Sood SP. Differences in public and private sector adoption of telemedicine: Indian case study for sectoral adoption. Studies in Health Technology and Informatics. 2007;130:257–268.

21. Telehealth in Malaysia – An Overview. Conference paper, IEEE Symposium on Industrial Electronics and Applications, October 3–5, 2010, Penang, Malaysia.

22. Telemedicine in Japan. Japanese Telemedicine and Telecare Association, 2013. 54 p.

23. Zanaboni P, Knarvik U, Wootton R. Adoption of routine telemedicine in Norway: the current picture. Glob Health Action. 2014;7:1–13.

24. Zhang C, Wang GX, Xi HB. The development and status of the telemedicine at home and abroad. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010;90:1726–1728.

СТАНОВЛЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ В МИРЕ И В УКРАИНЕ

К.И. Кравец

Харьковская медицинская академия последиplomного образования

Резюме

В статье представлен обзор литературных данных относительно появления и применения телемедицины в разных странах мира и в Украине. Проекты по телемедицине применяются в мире более 30 лет. Для Украины это относительно новая отрасль, которая еще не имеет широкого распространения.

Ключевые слова: телемедицина, телеконсультации, телемедицинское обучение, телемедицинская сеть Украины.

FORMATION AND APPLICATION OF TELEMEDICINE IN THE WORLD AND IN UKRAINE

K.I. Kravets

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The article contains literature review on telemedicine development and use in different countries and in Ukraine. Telemedicine projects have been used in the world for more than 30 years. As for Ukraine, it's relatively new industry, which has not yet become widespread.

Key words: telemedicine, teleconsultations, telemedicine training, Ukrainian telemedicine network.

Відомості про автора:

Кравець Кіра Ігорівна – лікар-дерматовенеролог, Харківська медична академія післядипломної освіти.