



Національний
медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація
лікарів-дерматовенерологів
і косметологів

ISSN 1727-5741 (Print)
ISSN 2522-1035 (Online)

№ 3 (90)
2023

УЖДВК

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

Кандидоз шкіри на тлі змін
вуглеводного обміну

Ускладнення вугрової хвороби

Церебральний
менінговаскулярний сифіліс

 УЖДВК

 ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

Ukrainian Journal of
Dermatology, Venerology,
Cosmetology

Scientific and practical journal

WWW.UJDVC.COM.UA

Акнетін®

Ізотретіноїн LIDOSE

Технологія LIDOSE дозволяє
знизити дозу на 20%
при збереженні терапевтичного ефекту^{1,2}



10 мг
звичайного
Ізотретіноїну

=

8 мг
Ізотретіноїну
Lidose

20 мг
звичайного
Ізотретіноїну

=

16 мг
Ізотретіноїну
Lidose

- Знижена на 20% доза дозволяє знизити прояви побічних ефектів³
- Засвоєння менш пов'язане з прийомом їжі⁴

1. SMB-ISO-SD11, 2001 Бельгія. Одноразова доза, 2 схеми терапії, перехресне різноманітне дослідження за умови прийому препарату з їжею.
2. SMB-ISO-SD12, 2001 Бельгія. Одноразова доза, 2 схеми терапії, перехресне різноманітне дослідження за умови прийому препарату з їжею.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Акнетін® Наказ МОЗ України №939 від 05.12.2014.
4. Webster G, Leyden J, Gross J. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin treatment (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):762–767er the same conditions.

Інформація виключно для спеціалістів охорони здоров'я для розповсюдження на семінарах, конференціях симпозионах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення №UA/10316/01/01 та 10316/01/02 від 05.12.2014. Наказ №1380 від 29.07.2023.
Виробник С.М.Б. Технологджи рю ду Парк Ендастріель 39, Б-6900 Мареш-ен Фамен, Бельгія на заяву «Ядран-Галенський Лабораторій д.д.» Хорватія.
Представництво в Україні: вул. Лаврська 16, м. Київ, 01015, Україна

Розрахувати дозу можна за посиланням
<http://acnenet.com.ua/specialist>

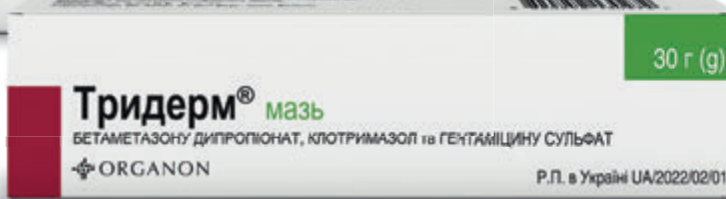
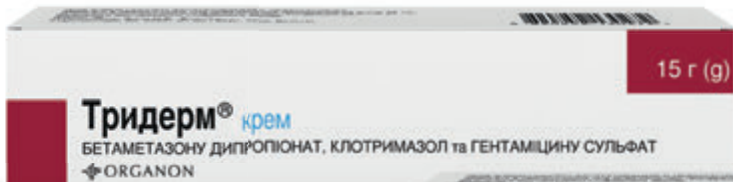


Вибір №1 в призначеннях дерматологів України²



ТРИДЕРМ^{®†}

Дієва комбінація бетаметазону, гентаміцину та клотримазолу¹



[†]Тридерм® – зареєстрована торгова марка групи компанії Органон.

Інформація з безпечної лікарської застави Тридерм®
 Склад: діючі речовини: бетаметазон, клотримазол, гентаміцин; 1 крем/мазь містить: бетаметазону (у формі дипропіонату) 0,5 мг, клотримазолу 10 мг та гентаміцину (у формі сульфату) 1 мг. Характеристика. Тридерм® поєднує в собі три дії: протипаліальну дію бетаметазону дипропіонату з антибактеріальною активністю гентаміцину сульфату та антимікотичною дією клотримазолу. Показання крем/мазь. Лікування дерматозів, спричинених чутливими до компонентів препарату мікроорганізмами. Протипаліання. Протипаліання для місцевого застосування кортикостероїдів є інфекції шкіри (вірусного, бактеріального (у тому числі туберкульоз) та грибкового походження), шкірні реакції після вакцинації, шкірні виразки та вугри. Не рекомендується наносити мазь при наявності розсади або периферального дерматиту. Препарат протипаліє пацієнтів із підвищеною чутливістю до активних речовин або до будь-якого іншого компонента препарату, інших аміноглікозидних антибіотиків (перекресні алергічні реакції на гентаміцин) або похідних імідазолу (перекресні алергічні реакції на клотримазол). Тридерм® не показаний для застосування під оклюзійним пов'язком. Тридерм® не слід наносити на слизові оболонки, очі або ділянку біля очей. Дорослим Тридерм® наносити тонким шаром на всю уражену поверхню та прилегу ділянку неухваленної шкіри 2 рази на добу, зранку та ввечері, та обережно втирати. Іриальність лікування залежить від клінічної відповіді хворого на лікування, а також клінічних та мікробіологічних показників. Побічна дія. При застосуванні на великі ділянки шкіри можуть виникнути системні реакції (пригнічення надниркових залоз, непереносимість, артеріальна гіпотензія, задишка, дискомфорт/біль, нездужання). Можливі локалізовані зміни шкіри, наприклад атрофія шкіри (зокрема обличчя), телеангіектази, піщирі крововиливи, вульва, вульвовагініт, висипання, свербіжні висипання, свербіжні висипання, розсади/розриви дерматиту, гіпертрихоз та зміни кольору шкіри; пригнічення синтезу ендогенних кортикостероїдів, надмірна активність надниркових залоз з набірком; погана латентного цукрового діабету; нечіткість зору; остеопороз, затримка росту (у дітей). При системному системному застосуванні аміноглікозидних антибіотиків може виникнути сукупна ототоксичність/нефротоксичність при застосуванні на великі поверхні тіла або на ділянках ураженої шкіри. Цетостероїльний спирт, що входить до складу крему, може спричинити виникнення місцевих шкірних реакцій (наприклад контактного дерматиту). Запобіжні заходи/особливості застосування. Тридерм® не призначений для застосування в офтальмології. При розвитку подразнення шкіри або проявів підвищеної чутливості слід припинити і підібрати хворому адекватну терапію. При системному системному введенні аміноглікозидних антибіотиків, у випадку підвищеної абсорбції, слід враховувати ймовірність сукупної токсичної дії (ототоксичність/-нефротоксичність). Слід уникати нанесення препарату на відкриті рани або пошкоджену шкіру. Безперервне лікування більше 2-3 тижнів не рекомендується. Іриальне безперервне або нерівномірне застосування місцевих стероїдів може призвести до ефектів рикошету в кінці лікування (симдром відміни місцевих стероїдів). Будь-яка форма ефекту рикошету може розвинутися у вигляді дерматиту з інтенсивним почервонінням, пошкодженням і печінням, які можуть поширюватися за межі початково обробленої ділянки. Імовірність виникнення реакції кінця, якщо обробляються чутливі ділянки шкіри, такі як шкіра обличчя або ділянки шкіри згладжених поверхневих кінчиків. При застосуванні кортикостероїдів системної та місцевої дії (включаючи інтразале, інгаляційні та внутрішньочеревні введення) можливе порушення зору. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Клотримазол при місцевому застосуванні може бути антигоном ферментів та інших поліених антибіотиків. Діти. Не рекомендується застосовувати дітям, оскільки відсутній досвід застосування препарату пацієнтам даної вікової категорії. Вагітність. В експериментальних дослідженнях з участю тварин встановлений тератогенний ефект кортикостероїдів для місцевого застосування. Відсутні дані щодо його застосування у період вагітності людини. Аміноглікозиди проникають через плацентарний бар'єр і можуть завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам. Нестаче даних щодо місцевого застосування гентаміцину вагітним жінкам. Недостатньо даних щодо застосування клотримазолу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не продемонстрували ризиків впливу препарату на плід. Тридерм® слід застосовувати лише у випадках абсолютної необхідності. Тридерм® не слід застосовувати у великих дозах, на великих ділянках шкіри та протягом тривалого часу. Лактація. Неможливо визначити, клотримазол і кортикостероїди при місцевому застосуванні проникають у грудне молоко. Проте системні кортикостероїди виявляються у грудному молоці. Не слід наносити Тридерм® на молочні залози у період годування груддю. Категорія відпуску. За рецептом. РП (UA/2022/01/01) Тридерм® крем, РП (UA/2022/02/01) Тридерм® мазь. За повною інформацією зверніться до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тридерм® крем по 15 та 30 РП (UA/2022/01/01), Тридерм® мазь по 15 та 30 РП (UA/2022/02/01). 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тридерм® мазь по 15 та 30 РП (UA/2022/02/01). 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тридерм® крем по 15 та 30 РП (UA/2022/01/01). Інформація про безпеку. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, зазначеного в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування. Тов-А/А-ПРО-ФАРМА® не рекомендує застосування лікарських засобів іншого, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. ©2023 Тов-А/А-ПРО-ФАРМА®. Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: Тов-А/А-ПРО-ФАРМА®, 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. +38 044 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. Тов-Органон Україна - Бізнес-центр "Левче 53", Пролетарська, 53, Київ 05067, Україна, тел. +38 044 392 21 44. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти групи компанії ОРГАНОН, напишіть нам: dpros.ukraine.cs@organon.com. Для подолання про небажані явища при застосуванні лікарських засобів групи компанії Органон зателефонуйте нам +38 044 4225072 або напишіть phv@pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено до розповсюдження: серпень 2023р. Матеріал придатний до: 10.08.2025р. UA-XQU-110016

ВІТ-А-ПОЛ

ВИДАВНИЧА ГРУПА



Передплата
електронних
версій журналів

*швидко
зручно
сучасно*

З'явилася можливість безкоштовної передплати електронних версій спеціалізованих науково-практичних журналів Видавничої групи «ВІТ-А-ПОЛ»

- Український журнал дерматології, венерології, косметології
- Український терапевтичний журнал
- Український неврологічний журнал
- Сучасна гастроентерологія
- Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція
- Український журнал дитячої ендокринології
- Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія
- General Surgery

Електронна версія журналу в форматі PDF буде надсилатися на вашу електронну адресу. Перегляд журналу можливий на всіх сучасних мобільних пристроях і комп'ютері

Надсилайте ваші заявки на оформлення безкоштовної передплати на електронну адресу

vitalpol.subscribe@gmail.com

ISSN 1727-5741 (Print)
ISSN 2522-1035 (Online)

DOI: 10.30978/UJDVK

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-
дерматовенерологів і косметологів

№ 3 (90)
2023

УЖДVK

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

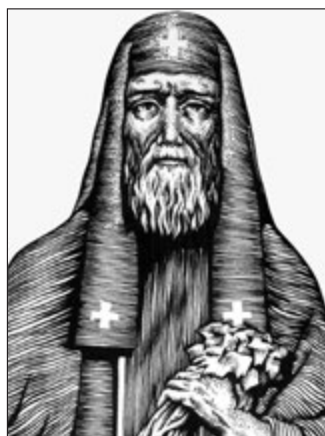
ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2023 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, WorldCat, OUCI, Scilit

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова», «Наукова періодика України» Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



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



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

Ukrainian Journal of Dermatology,
Venerology, Cosmetology

Scientific and practical journal

WWW.UJDVC.COM.UA

Засновники

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів
Приватне підприємство «ІНПОЛ АТМ»

РЕЦЕНЗОВАНЕ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ
ВИДАННЯ

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

Рекомендовано Вченою радою
НМУ імені О.О. Богомольця
Протокол № 1 від 13.09.2023 р.

Журнал включено до Переліку
наукових фахових видань України
з медичних наук, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора наук,
кандидата наук та ступеня доктора
філософії. Категорія «Б»
Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України
№ 886 від 02.07.2020 р.

Видавець

Товариство з обмеженою
відповідальністю «ВІТ-А-ПОЛ»
www.vitapol.com.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої
справи ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Відповідальний секретар
Берник О.М.

Періодичність — 4 рази на рік

Друк

ТОВ «ПРО ФОРМАТ»
02166, Київ, вул. Кубанської
України, 45-Б, оф. 16
(код ЄДРПОУ 41438677)
Свідоцтво суб'єкта видавничої
справи ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Підписано до друку 29.09.2023 р.
Замовлення № 323Д
Ум. друк. арк. 8,13
Формат 60×84/8
Папір офсет.
Наклад — 500 прим.

Адреса редакції та видавця
03179, м. Київ, вул. Академіка
Єфремова, 19а, оф. 3

Телефони: (44) 298-00-60, 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Степаненко В.І.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Головченко Д.Я. (Київ)
Коган Б.Г. (Київ)
Короленко В.В. (Київ)
Курченко А.І. (Київ)
Литинська Т.О. (Київ)
Петренко В.І. (Київ)

Свирид С.Г. (Київ)
заступник головного редактора
Сизон О.О. (Львів)
заступник головного редактора
Степаненко Р.Л. (Київ)
Федоренко О.Є. (Київ)
Шупенько М.М. (Київ)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Айзятуллов Р.Ф. (Лиман)
Александрук О.Д.
(Івано-Франківськ)
Андрашко Ю.В. (Ужгород)
Батпеннова Г.Р. (Казахстан)
Бондар С.А. (Вінниця)
Бондаренко Г.М. (Харків)
Галаговець А. (Словаччина)
Галникіна С.О. (Тернопіль)
Грандо С.А. (США)
Дашук А.М. (Харків)
Денисенко О.І. (Чернівці)
Діа К. (Італія)
Дудченко М.О. (Полтава)
Дюдюн А.Д. (Дніпро)
Іщайкін К.Є. (Полтава)
Калюжна Л.Д. (Київ)
Кіладзе Н. (Грузія)
Корольова Ж.В. (Київ)
Кравченко В.Г. (Полтава)

Кутасевич Я.Ф. (Харків)
Лебедюк М.М. (Одеса)
Лобанов Г.Ф. (Київ)
Макуріна Г.І. (Запоріжжя)
Рахматов А.Б. (Узбекистан)
Резніченко Н.Ю. (Запоріжжя)
Рижко П.П. (Харків)
Рощенко Л.В. (Харків)
Святенко Т.В. (Дніпро)
Ткач В.Є. (Івано-Франківськ)
Чернишов П.В. (Київ)
Федорич П.В. (Київ)
Франкенберг А.А. (Дніпро)
Фучіжі І.С. (Одеса)
Akay B.N. (Туреччина)
Jafferany M. (США)
Karimov S. (Азербайджан)
Rosendahl C. (Австралія)
Ruzichka T. (Німеччина)

Відповідальні секретарі

Пуришкіна О.Д.
Коляденко К.В.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.
Передрук опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 © (i) (e).
Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.
Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.
За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.
Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.
Портрет Агапіта Печерського виконано художником В.О. Сердюковим.

∞ Надруковано на безкислотному папері

НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 4 Особливості перебігу поверхневого кандидозу шкіри на тлі змін вуглеводного обміну
С.А. Туркевич, Т.І. Рудник, Н.В. Іванюшко-Назарко
- 9 Досвід застосування фототерапії (IPL) у профілактиці та лікуванні деяких дерматоестетичних проблем
О.О. Сизон, М.О. Дашко, І.О. Чаплик-Чижо
- 14 Ускладнення склеротерапії: методи лікування та профілактики
Х.О. Корольова, Ж.В. Корольова, В.В. Теплий
- 19 Аналіз факторів, що ускладнюють клінічний перебіг вугрової хвороби
М.Е. Запольський, М.М. Лебедюк, О.І. Ніточко, Д.М. Запольська, Л.М. Тимофєєва
- 25 Псоріаз та метаболічно-асоційована хвороба печінки. Обґрунтування гепатотропної терапії у комплексній терапії пацієнтів із псоріазом
К.М. Хобзей, В.М. Білоног
- 36 Деякі аспекти мікрофлори носоглотки дітей із псоріазом
Е.О. Мурзіна, О.І. Літус, С.В. Возіанова, К.О. Бардова, М.В. Пацеля, О.О. Яворовська

СПОСТЕРЕЖЕННЯ З ПРАКТИКИ

- 46 Клінічний випадок пізнього церебрального менінговаскулярного сифілісу
В.Є. Ткач, В.А. Гриб, М.С. Волошинович, А.Б. Козоріз, В.Б. Чеховська, О.С. Вівчаренко

ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

- 49 Сорокарічний досвід застосування ізотретиноїну в лікуванні акне: ефективність, оптимальне дозування, рецидиви
Л.А. Болотна
- 60 Клінічна ефективність комбінованого місцевого засобу «Тридерм» у лікуванні хронічної екземи
О.І. Саріан

ДО УВАГИ АВТОРІВ

70

SCIENTIFIC RESEARCHES

- 4 Features of the course of superficial candidiasis of the skin against the background of changes in carbohydrate metabolism
S.A. Turkevych, T.I. Rudnyk, N.V. Ivanyshko-Nasarko
- 9 Experience of using phototherapy (IPL) for prevention and treatment of some dermatoaesthetic problems
O.O. Syzon, M.O. Dashko, I.O. Chaplyk-Chyzho
- 14 Complications of sclerotherapy: methods of treatment and prevention
Kh.O. Korolova, Zh.V. Korolova, V.V. Teplyi
- 19 Analysis of factors complicating the course of acne
M.E. Zapolskiy, M.M. Lebediuk, O.I. Nitochko, D.M. Zapolska, L.M. Tymofieieva
- 25 Psoriasis and metabolically associated liver disease. Justification of hepatotropic therapy in complex therapy of patients with psoriasis
K.M. Khobzei, V.M. Bilonoh
- 36 Some aspects of nasopharyngeal microflora in children with psoriasis
E.O. Murzina, O.I. Litus, S.V. Vozianova, K.O. Bardova, M.V. Patselia, O.O. Yavorovska

OBSERVATION FROM PRACTICE

- 46 Clinical case of latent cerebral meningovascular syphilis
V.Ye. Tkach, V.A. Hryb, M.S. Voloshynovych, A.B. Kozoriz, V.B. Chekhovska, O.S. Vivcharenko

PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY AND VENERELOGY

- 49 40 years' experience of using isotretinoin in treatment of acne: efficacy, optimal dosage, relapses
L.A. Bolotna
- 60 Clinical effectiveness of combined topical remedy «Triderm» in treatment of chronic eczema
O.I. Sarian

FOR AUTHORS

70

С.А. Туркевич, Т.І. Рудник, Н.В. Іванюшко-Назарко
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Особливості перебігу поверхневого кандидозу шкіри на тлі змін вуглеводного обміну

Мета роботи — дослідити закономірність взаємозв'язку вуглеводного обміну з поверхневим кандидозом для подальшого розроблення раціональних терапевтичних підходів до лікування кандидозу на тлі початкових порушень вуглеводного обміну.

Матеріали та методи. З метою визначення показників вуглеводного обміну та їхнього впливу на перебіг поверхневого кандидозу було обстежено 93 пацієнтів з різними формами тяжкості цього захворювання. Дослідження вуглеводного обміну включало визначення рівня глюкози натще для виявлення явного цукрового діабету і проведення тесту на толерантність до глюкози (з навантаженням 75 г глюкози). У 32 пацієнтів було виявлено порушення толерантності до глюкози, тому в них додатково визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та фруктозаміну (ФР). Вміст HbA1c визначали іонообмінним хроматографічним методом у цільній крові, вміст ФР — колоїметрично-кінетичним методом як у сироватці, так і в плазмі крові. Забір крові здійснювали натще з ліктьової вени, дослідження проводили відразу після забору. Для дослідження використовували тест-систему Sentinel CH фірми Intero (Італія) і спектрофотометр з фільтром на 405–425 нм.

Результати та обговорення. За результатами дослідження встановлено, що у групі пацієнтів з кандидозними ураженнями існує пряма залежність рівня HbA1c та ФР від ступеня тяжкості захворювання. Так, у пацієнтів з мінімальними та середніми кандидозними ураженнями спостерігали підвищення показників HbA1c і ФР (в 1,54 та 1,21 разу відповідно) порівняно з аналогічними показниками у контрольній групі. У пацієнтів зі значними кандидозними ураженнями та рецидивами концентрація HbA1c зросла в 2,59 разу, а ФР — у 2,26 разу відносно показників контрольної групи.

Висновки. Результати наших досліджень підтвердили прямий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості кандидозу та рівнями HbA1c і ФР. Виявлення кореляційних закономірностей є важливим для розроблення комплексно-патогенетично обґрунтованого лікування пацієнтів з кандидозними ураженнями шкіри та слизових оболонок.

Ключові слова

Candida, поверхневий кандидоз, вуглеводний обмін.

Однією з нагальних проблем сучасної дерматології є значне поширення захворювань шкіри та слизових оболонок, спричинених дріжджоподібними грибами. За даними ВООЗ, від мікозу потерпає понад чверть населення Землі, а грибкові ураження спричиняють виникнення різноманітних захворювань шкіри та слизових оболонок людини, що часто мають тяжкий та тривалий перебіг і характеризуються частими рецидивами. В Україні останніми роками також спостерігається значне збільшення випадків

захворювання на мікози, наявна тенденція до розвитку ускладнених форм, що призводить до тривалої втрати працездатності [19]. Сенсibiliзуювальний вплив збудників мікозів на організм може спричинити мікотичну екзему, алергійні васкуліти тощо [20]. Окрему увагу приділяють грибам роду *Candida*, яких описано більше ніж 10 058 видів. Гриби цього роду зараховують до умовно-патогенних мікроорганізмів; як сапрофіти вони значно поширеніші в природі, їх виявляють на шкірі, слизових оболонках і в калі майже

в п'ятої частини здорових людей. Гриби цього роду асоціюють із нормальною мікрофлорою шкіри (до 20 %) і кишечника (до 0,05 %) в людини. До роду *Candida* належать безспорові дріжджі, в яких псевдоміцелій може бути добре розвиненим, рудиментарним або зовсім відсутнім. Деякі види формують істинний міцелій. Гриби роду *Candida* не утворюють каротиноїдних пігментів і не формують капсул, характерних для криптококів. Крім хламідоспор, які є ознакою одного виду (*C. albicans*), ці гриби не утворюють інших видів спор. У патогенезі кандидозів розрізняють екзогенні та ендогенні фактори. До екзогенних зараховують: травми шкіри і слизових оболонок, підвищену вологість, мацерацію шкіри, патогенність і вірулентність самого гриба. Ендогенними факторами, що призводять до ослаблення захисних сил організму і внаслідок цього до розвитку кандидозу, є зниження активності сироваткової фунгістази крові, яка пригнічує життєдіяльність дріжджової флори, гіповітамінози (особливо недостатність рибофлавіну), хвороби обміну (цукровий діабет, ожиріння), ознаки вегетоневрозів (підвищена пітливість, порушення кровообігу кінцівок), розлади з боку травного тракту, що супроводжуються дисбактеріозом, ендокринопатії, які призводять до ожиріння, гіпо- та гіпертиреозидоз, синдром Іценка—Кушинга, а також тривалий прийом глюкокортикостероїдів, цитостатиків, антиметаболітів, імунодепресантів, антибіотиків широкого спектра дії. Адгезія гриба до епітеліальних клітин є першим етапом його взаємодії з макроорганізмом. Переважання *C. albicans* на слизових оболонках пов'язують з активним прилипанням дріжджових клітин цього виду до епітелію ротоглотки і піхви, яка найбільш виражена за температури 37 °C і рН 7,3. Однак досить високий ступінь адгезії відзначений і за слабкокислового рН (6,0). Точні механізми прилипання не з'ясовані; встановлено, що дріжджові клітини в стаціонарній фазі прилипають інтенсивніше, ніж в стадії логарифмічного росту.

Окремо слід відзначити вплив на розвиток кандидозу порушень вуглеводного обміну, адже в умовах гіперглікемії дріжджоподібні гриби посилено розмножуються, активно використовуючи цукор для власних метаболічних процесів [9, 12, 17, 21]. Наявність порушення вуглеводного обміну прийнято визначати за концентрацією глюкози в крові [22–24] — найбільш показником, що відображає стан обміну вуглеводів на момент дослідження. З діагностичною метою натще вимірюють рівень глікемії, глюкозу в сечі, проводять тести на толерантність до глюкози. Однак інформативність цих тестів є доволі низь-

кою, зокрема рівень глюкози в крові свідчить про глікемію за останні 10–15 хв, рівень глюкози в сечі — за останні 5–6 год, а зміни ритмів ендокринної регуляції за наявності порушень вуглеводного обміну часто демонструють помилкову картину поліпшення за даними повторних визначень концентрації глюкози в крові [11], що вимагає проведення додаткових тестів для визначення толерантності до глюкози [2–4].

Мета роботи — пошук взаємозв'язків вуглеводного обміну з поверхневим кандидозом для подальшого розроблення раціональних терапевтичних підходів до лікування хворих із кандидозом на тлі початкових порушень вуглеводного обміну [8, 10, 13].

Матеріали та методи

З метою визначення показників вуглеводного обміну та їхнього впливу на перебіг поверхневого кандидозу було обстежено 93 пацієнтів віком 18–75 років із поверхневим кандидозом, з них 32 (34,41 %) чоловіків і 61 (65,59 %) жінка. Групу контролю склали 15 практично здорових осіб, з них 4 (26,67 %) чоловіків та 11 (73,33 %) жінок (рис. 1). Розподіл пацієнтів за локалізацією кандидозного ураження представлено в таблиці.

Основу діагнозу кандидозу становили дані анамнезу, результати клінічних обстежень та лабораторних досліджень, що включали мікроскопічні дослідження зскрібка зі складок шкіри, слизової оболонки рота і нігтьових пластин, а також мікологічні (культуральні та мікроскопічні) дослідження.

Ступінь тяжкості перебігу кандидозного ураження визначали з огляду на поширеність процесу та його тяжкість, а також враховували частоту рецидивів та супутні захворювання (цукровий діабет). Дослідження вуглеводного обміну включало визначення рівня глюкози натще для виявлення явного цукрового діабету і проведення тесту на толерантність до глюкози (з навантаженням 75 г глюкози). У 32 пацієнтів було виявлено порушення толерантності до глюкози,

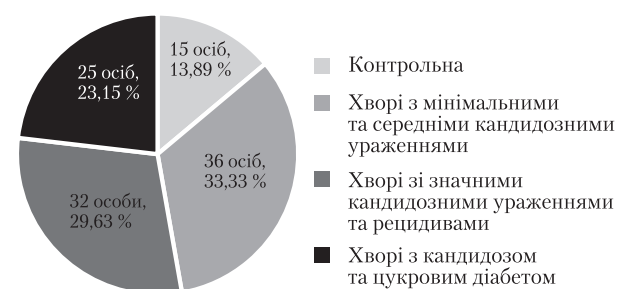


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості кандидозного ураження

Таблиця. Розподіл пацієнтів за локалізацією кандидозного ураження

Клінічна форма	Чоловіки		Жінки		Разом
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Кандидоз великих складок	17	32,69	35	67,31	56
Кандидоз міжпальцевих складок кистей та стоп	5	41,67	7	58,33	12
Кандидозний стоматит	3	20,00	12	80,00	15
Кандидозний баланіт	5	100	0	0,00	5
Кандидозна пароніхія та оніхомікози	2	22,22	7	77,78	9

тому в них додатково визначали рівень глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) та фруктозаміну (ФР). Вміст HbA1c у цільній крові визначали за використанням іонообмінного хроматографічного методу, ФР – за допомогою колориметрично-кінетичного методу як у сироватці, так і в плазмі крові. Збір крові здійснювали натще з ліктьової вени, дослідження проводили відразу після забору. Для дослідження використовували тест-систему Sentinel CH фірми Intero (Італія) і спектрофотометр з фільтром на 405–425 нм.

Результати дослідження опрацьовували з використанням загальноприйнятих статистичних методів.

Результати та обговорення

Вияви кандидозу виявляли у пацієнтів на різних ділянках шкіри і видимих слизових оболонках, найчастіше – в ділянках великих складок шкіри (60,22 %). Крім того, у них діагностовано кандидозний стоматит (16,13 %), кандидоз міжпальцевих складок (12,90 %), рідше – кандидозні пароніхії пальців кистей та оніхомікози (9,68 %) і

кандидозний баланіт (5,38 % серед усіх обстежених або 16,80 % чоловіків).

Результати досліджень показали, що в обстежених серед супутніх захворювань переважали різноманітні патології ендокринної системи і, зокрема, цукровий діабет – у 14 (15,06 %), серед пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням – у 34 (36,56 %), серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця – у 13 (13,98 %) обстежених), варикозні ураження – у 10 (10,75 %), артеріальна гіпертензія – у 14 (15,06 %).

У пацієнтів віком до 50 років показники глюкози натще були в межах норми, а в осіб віком 50–65 років та старших за 66 років становили (4,15 ± 0,24) та (6,38 ± 0,20) ммоль/л відповідно і достовірно (p < 0,05) відрізнялися від таких у контрольній групі. Також серед пацієнтів віком 50–65 років у 5 осіб було виявлено цукровий діабет 2-го типу, серед старших за 66 років – у 9.

За результатами проведених досліджень виявлено, що у контрольній групі усі показники вуглеводного обміну були в межах норми (рис. 2).

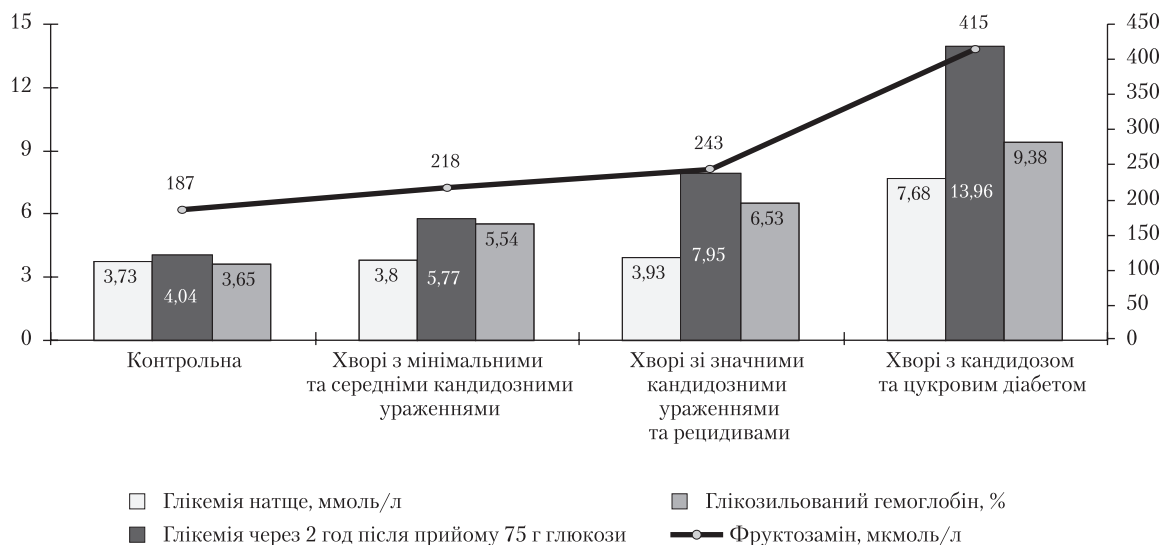


Рис. 2. Показники вуглеводного обміну у пацієнтів контрольної та досліджуваних груп

Серед пацієнтів з кандидозними ураженнями мінімального та середнього ступеня тяжкості показники глікемії натще були в межах норми ($(3,80 \pm 0,015)$ ммоль/л; $p > 0,05$). Серед осіб зі значними кандидозними ураженнями та рецидивами цей показник сягав ($3,93 \pm 0,024$) ммоль/л ($p > 0,05$). У 15 пацієнтів із супутнім цукровим діабетом показники глікемії натще становили ($7,68 \pm 0,082$) ммоль/л ($p < 0,05$). Отже, порівняльний аналіз за наявності кандидозних уражень засвідчив, що показники глікемії натще залежать від віку пацієнтів і ступеня тяжкості ураження.

Водночас недостатня інформативність глікемічного тестування спонукала до проведення додаткового дослідження. Відтак усім пацієнтам було проведено глюкозну провокацію у вигляді перорального тесту на визначення толерантності до глюкози. При цьому пацієнтам із підтвердженим цукровим діабетом глюкозотолерантне тестування здійснювали після пробного сніданку. В обстежених з кандидозними ураженнями мінімального та середнього ступеня тяжкості показники глікемії через 2 год після прийому 75 г глюкози становили ($5,77 \pm 0,149$) ммоль/л ($p < 0,05$) порівняно з показниками в контрольній групі, у пацієнтів зі значними кандидозними ураженнями та рецидивами — відповідно ($7,95 \pm 0,174$) ммоль/л ($p < 0,05$), що дало змогу вперше виявити прихований цукровий діабет у 13 осіб. У групі пацієнтів з кандидозом та достовірним цукровим діабетом показники глікемії були найвищими і становили ($13,96 \pm 0,57$) ммоль/л ($p < 0,05$).

Стійкість порушень вуглеводного обміну визначали через ступінь глікозилювання білків крові. Відомо, що час напівжиття гемоглобіну в крові триває близько 120 днів, упродовж яких відбувається його поступове глікозилювання. Висока інформативність такого тесту визнача-

ється незалежністю рівня HbA1c від фізичних навантажень, дієтичних уподобань та застосування медикаментозних засобів і дає можливість фіксувати навіть незначні порушення толерантності до вуглеводів. Отже, вміст HbA1c вважають інтегральною характеристикою рівня глікемії за останніх 3–4 міс. Період напіврозпаду глікозилюваного альбуміну становить 20 днів, а визначення вмісту ФР в крові відображає середній рівень глюкози в крові за останніх 2–3 тиж.

Дослідження показало, що у групі пацієнтів з кандидозними ураженнями існує пряма залежність HbA1c та ФР від ступеня тяжкості захворювання. Так, у пацієнтів з кандидозними ураженнями мінімального та середнього ступеня тяжкості спостерігали підвищення показників HbA1c і ФР порівняно з такими в контрольній групі в 1,54 та 1,21 разу відповідно. У пацієнтів зі значними кандидозними ураженнями та рецидивами концентрація HbA1c зросла в 2,59 разу, а ФР — в 2,26 разу відносно показників контрольної групи. Отже, виявлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості кандидозу та рівнями HbA1c і ФР.

Висновки

Виявлення підвищеного рівня глікозилюваних білків крові вказує на патогенетичну важливість цих процесів у розвитку кандидозних уражень. Визначення рівня HbA1c і ФР є чутливими тестами, що надійно дають можливість серед пацієнтів з кандидозними ураженнями виявити осіб з цукровим діабетом та порушеннями толерантності до глюкози.

Встановлення кореляційних закономірностей є важливим елементом розроблення комплексного патогенетично обґрунтованого лікування пацієнтів з кандидозними ураженнями шкіри та слизових оболонок.

Список літератури

1. Бадалян СМ, Топчян АВ. Исследование природных противогрибковых средств растительного происхождения. Успехи медицинской микологии: матер. 2-го всерос. конгресса по медицинской микологии. М., 2004;1:88-90.
2. Балаболкин МИ. Диабетология. М: Медицина; 2000. 672 с.
3. Балаболкин МИ. Сахарный диабет. М: Медицина; 1994. 384 с.
4. Боднар ПМ. Эндокринология. К.: Здоров'я; 2002. 512 с.
5. Гончарова ТА. Энциклопедия лекарственных растений (лечение травами): в 2-х т. М: ДОМ МСП; 1999.
6. Ермакова ТС, Титов ЛП. Антимикотическое действие эфирных масел на дрожжеподобные и плесневые грибы. Успехи медицинской микологии: Матер. 2-го всерос. конгресса по медицинской микологии. М. 2004;1:95-96.
7. Кобзар АЯ. Фармакогнозия в медицине. К.; 2004. 476 с.
8. Коляденко ВГ, Короленко ВВ, Бондур ВВ. Протигрибкові засоби: сучасне та майбутнє. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2004;3(14):49-58.
9. Коляденко ВГ, Степаненко ВІ, Федорич П.В. та ін. Шкірні та венеричні хвороби. Вінниця: Нова книга; 2006. 421 с.
10. Корсун ЕВ, Корсун ВФ, Суворова КН, Соколов ОІ. Фитокоррекция микотических заболеваний кожи лица. Успехи медицинской микологии: матер. 2-го всерос. конгресса по медицинской микологии. М., 2004;2:72-73.
11. Косухин АБ, Ким ЭА, Кешилева ЗБ. и др. Значение определения неферментативного гликозилированного гемоглобина в дерматологической клинике. Вестн дерматол, венерол. 1998;1:30-33.
12. Кулагин ВІ, Бузова СА, Анциферов МБ, Золоева ЭИ. Грибковые инфекции у больных сахарным диабетом. Успехи медицинской микологии: матер. 2-го всерос. конгресса по медицинской микологии. М, 2004;4:228-229.

13. Куценко ИВ. Принципы рациональной терапии поверхностного кандидоза кожи. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2005;3(18):52-54.
14. Пячюлите ДЮ, Мотеюнайте О. Исследование фунгицидного действия эфирных масел. Успехи медицинской микологии. М, 2004;1:106-107.
15. Семіотика поширених захворювань у дітей: навчальний посібник за ред. проф. ОГ Іванька. Запоріжжя, 2020:8-9; 58-59.
16. Сергеев АЮ, Сергеев ЮВ. Кандидоз. М.: Триада-Х; 2000. 472 с.
17. Степаненко ВІ, Шупенько ММ, Сизон ОО. Дерматологія, венерологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів IV рівня акред. / За заг. ред. д-ра мед. наук, проф. ВІ Степаненка. К: КИМ; 2012. 848 с.
18. Туркевич СА. Діагностика та лікування поверхневого кандидозу шкіри та слизових в осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. К; 2007. 15 с.
19. Туркевич СА. Оцінка фунгіцидної активності мазі рослинного походження в зовнішній терапії поверхневого кандидозу шкіри. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2006;2:67-68.
20. Туркевич СА. Порушення вуглеводного обміну у хворих з поверхневим кандидозом шкіри та слизових оболонок. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2006;4:51-54.
21. Шаповалова ОВ. Збудники кандидомікозів та трихомікозів. https://microbiology.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2018/11/кандидо_трихомікози_2018.pdf.
22. Garcia Nava RE, Rodriguez Moctezuma R, Mungula Mirand C, et al. Comparacion de la glucemia en ayuno y doshoras postpradial en control de pacientes con diabetes. Rev Invest Clin. 2003 Jan-Feb;55(1):26-30. PMID: 12708160.
23. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care. 1998 Apr;21(4):518-24. doi: 10.2337/diacare.21.4.518.
24. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, et al. Impaired fasting glucose. How low should it go? Diabetes Care. 2000 Jan;23(1):34-9. doi: 10.2337/diacare.23.1.34.

S.A. Turkevych, T.I. Rudnyk, N.V. Ivanyshko-Nasarko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Features of the course of superficial candidiasis of the skin against the background of changes in carbohydrate metabolism

Objective – to investigate the pattern of the relationship between carbohydrate metabolism and superficial candidiasis for further development of rational therapeutic approaches to the treatment of candidiasis associated with initial disorders of carbohydrate metabolism.

Materials and methods. In order to determine the indicators of carbohydrate metabolism and their influence on the course of superficial candidiasis, 93 patients with different severity of this disease were examined. The study of carbohydrate metabolism included the determination of fasting blood sugar level to detect the overt diabetes and glucose tolerance test (with the load of 75 g of glucose). The impaired glucose tolerance was detected in 32 patients, so their levels of glycosylated hemoglobin and fructosamine were additionally determined. HbA1c level was determined in whole blood by ion exchange chromatography. Fructosamine was measured by kinetic colorimetric method in both serum and plasma. Blood sampling was performed on an empty stomach from the cubital vein. The studies were carried out immediately after sampling. The Sentinel CH test system from Intero (Italy) and a spectrophotometer with a 405–425 nm filter were used for the research.

Results and discussion. The research showed that in the group of patients with candidal lesions, there was a direct dependence of HbA1c and fructosamine levels on the severity of the disease. In patients with minimal and moderate candidal lesions, an increase in HbA1c and fructosamine indicators (by 1.54 and 1.21 times, respectively) was observed compared to similar indicators in the control group. In patients with significant candidal lesions and relapses, the concentration of HbA1c increased by 2.59 times and the concentration of fructosamine – by 2.26 times compared to the indicators of the control group.

Conclusions. As shown by the results of our research, we have proven a direct correlation between the severity of candidiasis and the levels of HbA1c and fructosamine. The identification of correlation patterns is important for the development of a multimodal pathogenetically justified treatment of patients with candidal lesions of the skin and mucous membranes.

Keywords: *Candida*, superficial candidiasis, carbohydrate metabolism.

Дані про авторів:

Туркевич Соломія Андріївна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології, венерології

<https://orcid.org/0000-0001-8533-1236>

E-mail: turkevichsolom@gmail.com

Рудник Тетяна Ігорівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології, венерології

<https://orcid.org/0000-0002-4019-567X>

E-mail: RudnykOleg@i.ua

Іванюшко-Назарко Наталя Василівна, к. мед. н., доц. кафедри дерматології, венерології

<https://orcid.org/0000-0001-7524-9247>

E-mail: nnazarko@ukr.net

О.О. Сизон, М.О. Дашко, І.О. Чаплик-Чижо
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Досвід застосування фототерапії (IPL) у профілактиці та лікуванні деяких дерматоестетичних проблем

Лазеротерапія — це комплекс апаратних процедур, які передбачають вплив на шкіру світловою енергією, що дає змогу позбутися косметологічних недоліків.

Мета роботи — вивчити можливості, ефективність та доцільність застосування лазерних технологій для вирішення деяких дерматоестетичних проблем у пацієнтів.

Матеріали та методи. Проаналізовано та представлено результати терапії з використанням апарата Nordlys, принцип якого заснований на теорії селективного фототермолізу. Для оцінки ефективності лікування у пацієнтів визначали дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ).

Результати та обговорення. Під нашим спостереженням перебували 118 пацієнтів віком від 18 до 65 років (42 чоловіки і 76 жінок) з різними дерматоестетичними проблемами. Для лікування куперозу, розацеа, акне і гіперпігментації використовували вузькоспектрові IPL-технології Nordlys. Завдяки проведеному комплексному лікуванню з використанням лазеротерапії в обстежених усіх груп вірогідно покращився ДІЯЖ: у хворих з куперозом та розацеа — на 48,75 та 72,71% відповідно, акне та постакне — на 77,87 та 72,07% відповідно, поверхневими та глибокими пігментаціями — на 40,49 та 50,98% відповідно ($p < 0,001$). До лікування лише 30,51% хворих спостерігали помірний вплив шкірного захворювання на якість життя (ЯЖ), в той час як 69,49% пацієнтів відмічали значний вплив. Проте після проведеного комплексного лікування з використанням лазеротерапії лише 11,86% пацієнтів відчували значний вплив свого шкірного захворювання на їхню ЯЖ, в той час як всі інші 88,14% хворих відмічали значне покращення ЯЖ.

Висновки. Лазеротерапія в комплексному лікуванні хворих з дерматоестетичними проблемами дає можливість зменшити клінічні прояви дерматозів, усунути деякі чинники їхнього розвитку та сприяє вірогідному ($p < 0,05$) поліпшенню показників ЯЖ.

Ключові слова

Лазеротерапія, купероз, розацеа, акне, гіперпігментація, дерматологічний індекс якості життя.

У кожного з нас є невеликі, часом помітні тільки нам, але такі ненависні недосконалості шкіри (судинні «зірочки», сліди постакне, зморшки на лобі або рубці). Невдоволення зовнішністю часто породжує комплекси, психологічні проблеми і низьку самооцінку [2, 8]. Тому косметологу інколи стають у нагоді навички психолога, щоб пацієнт, вийшовши з кабінету, став не тільки здоровішим, молодшим і красивішим, а й щасливішим [10].

Сьогодні одне з перших місць у сучасній медицині та косметології в боротьбі з будь-якими

дефектами шкіри посідають лазерні методики, спектр яких достатньо широкий. Вони розрізняються за довжиною хвилі, потужністю впливу, глибиною проникнення, частотою і тривалістю імпульсів та іншими фізичними показниками. Для однієї і тієї самої процедури можуть бути використані різні види лазерів. І навпаки, один лазер може охопити безліч різних процедур і ефектів [1, 9, 12].

Мета роботи — вивчити можливості, ефективність та доцільність застосування лазерних технологій для вирішення деяких дерматоестетичних проблем у пацієнтів.

Матеріали та методи

Проаналізовано та представлено результати терапії із використанням апарата Nordlys (вузькоспектровий IPL (PR 530 і VL 555), FRAX 1550), принцип якого заснований на теорії селективного фототермолізу — вибіркового впливі на тканини-мішені, які є хромофорами для світла. Подібні тканини-мішені — це розширені судини, пігментні утворення, знижений тонус тканин, що проявляються на обличчі естетичними недосконалостями. Під час процедури здійснюють вплив винятково на тканини-мішені, навколишні тканини залишаються неушкодженими [6, 7, 13].

Крім того, в усіх пацієнтів визначали дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ). Вивчення якості життя (ЯЖ) пацієнта проводили за допомогою психометричної анкети опитувальника Dermatology Life Quality Index (DLQI). Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою методів статистичного аналізу з використанням комп'ютерної програми Statistica 7.0, за вірогідну вважали різницю середніх при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під нашим спостереженням перебували 118 пацієнтів віком від 18 до 65 років (42 чоловіки і 76 жінок): 17 (14,41 %) — з куперозом, 29 (24,58 %) — із розацеа, 26 (22,03 %) — з акне, 21 (17,80 %) — із постакне, 15 (12,71 %) — з поверхневими пігментаціями і 10 (8,47 %) — з глибокими пігментаціями.

Судинні утворення на обличчі та тілі — це доволі поширена патологія, яка є винятково естетичною проблемою. Упродовж тривалого часу видалення судин було можливим лише завдяки хірургічному методу, шляхом кріодеструкції чи електрокоагуляції із травматизацією шкіри та утворенням рубців. Розвиток лазерних технологій дав змогу зробити великий крок уперед у цьому напрямі. SWT-терапія (вузькоспектрові IPL-технології Nordlys) спрямована на боротьбу із сухістю та потовщенням шкіри, пігментними плямами, розширеними капілярами, ділянками загрубіння шкіри та поверхневими зморшками. Під час процедури лазерний промінь впливає винятково на гемоглобін, нагріваючи судини та коагулюючи їх [4, 6, 15]. Дрібна судинна сітка або поодинокі судинні утворення під впливом спеціального фільтра Nordlys практично «склеюються» зсередини і кровоплин припиняється [1, 3]. Для видалення судинних «зірочок» на обличчі використовують делікатний режим лазера, який унеможливує будь-які ушкодження ніжної шкіри обличчя. Ефект помітний одразу, адже дрібні судини зникають миттєво, а більші — стають меншими та

невираженими. Оцінити кінцевий результат можливо після повного зникнення судини, орієнтовно через 2–4 тиж після процедури.

Було проліковано 17 хворих з куперозом і 29 — із розацеа різної стадії. Процедури проводили протягом 5–30 хв з інтервалами 3–4 тиж, 2–5 процедур на курс. Ефект лазеротерапії судинних захворювань був помітним одразу (дрібні судини зникали миттєво, а більші — ставали меншими та невираженими) (рис. 1, 2).

Ймовірно, сьогодні немає іншого такого захворювання, як акне, яке б спричиняло значний психологічний стрес, невпевненість у собі, відчуття неповноцінності, непорозуміння з людьми, а також численні психічні страждання [11, 13]. Терапія акне ґрунтується на впливі на уражену ділянку світлового потоку, який здатний швидко усунути вогнище запалення. Зону обробляють короткими спалахами. Завдяки потужній термічній обробці гинуть хвороботворні мікроорганізми, які провокують запальний процес. Також знижується синтез шкірного сала, прискорюється кровообіг і посилюється регенерація клітин. Ця процедура підходить для різних типів шкіри [7, 10, 14].

Не менш корисною така процедура буде і для людей з виявами постакне (рубці, пігментні плями, неоднорідний колір обличчя та судинна сітка), оскільки все це також негативно позначається на зовнішньому вигляді. Процедура не вимагає реабілітаційного періоду, не спричиняє побічних ефектів та демонструє неймовірні результати вже після першого сеансу. Нерідко рекомендують неабляційне фракційне шліфування шкіри, лікування рубців, постакне за допомогою SoftCool для комфорту пацієнта під час процедури [1, 2, 11].

У комплексній терапії 47 пацієнтам з акне і постакне залежно від стадії захворювання раз на місяць після механічної чистки проводили лазерне лікування. У разі тяжкого перебігу таку процедуру виконували до застосування системних ретиноїдів з метою зменшення передбачуваної згідно з протоколом ведення пацієнта активності проявів акне протягом першого місяця лікування. Слід зазначити, що цей метод добре зарекомендував себе, оскільки, крім усунення виявів ознак запалення, він здатен коагулювати судини, зменшувати пори, висвітлювати сліди постакне. Для лазерного лікування акне використовували IPL-терапію, яка ґрунтується на впливі світлового потоку, що здатний швидко усунути вогнище запалення, сприяти гибелі хвороботворних мікроорганізмів, знижувати синтез шкірного сала, прискорювати кровообіг і посилювати регенерацію клітин [7, 11]. Процедури проводили протягом 15–45 хв з інтервалами 2 тиж, 4–5 процедур на

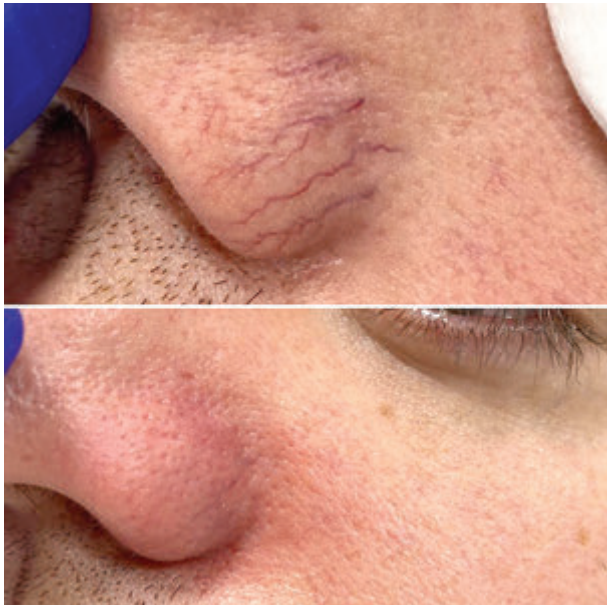


Рис. 1. Результати до та відразу після процедури



Рис. 2. Результати до та через 3 тиж після процедури

курс. У хворих з акне I—II стадії його вияви зникали після 4—5 процедур без залишкових явищ (рубців), а у пацієнтів із III стадією — після 5—7. Після проходження рекомендованого курсу спостерігали зменшення кількості запальних елементів (папул та пустул), чорних цяток, помітне висвітлення проблемних ділянок, звуження пор, нормалізацію роботи сальних залоз, матовий та рівний колір обличчя, вирівнювання його рельєфу.

Гіперпигментації пов'язані з надмірним відкладенням пігменту в шкірі. Певний колір шкіри формується в результаті наявності різної кількості п'яти видів пігментів, основним з яких є меланін, що захищає шкіру від патологічної дії ультрафіолетових променів. Проте процес його синтезу перебуває під контролем нервової та гуморальної систем [5, 15]. Причини гіперпигментації різноманітні. Вона може бути зумовлена порушенням функції залоз внутрішньої секреції (надниркових і статевих залоз), вагітністю, захворюваннями печінки і жовчних шляхів, змінами вітамінного балансу в організмі (особливо аскорбінової кислоти), тривалою інтоксикацією за різних хронічних інфекцій (туберкульоз, малярія, глистяні інвазії), порушеннями обміну речовин, прийомом деяких ліків, використанням косметичних засобів, парфумів, есенцій, туалетного мила. Існує і генетично детермінована схильність до утворення пігментних плям. Деякі фахівці відводять певну роль зміні психічного стану людини внаслідок стресових ситуацій [3]. Для усунення гіперпигментації використовували мультифункціональну платформу Nordlys із вузькоспектровим IPL (PR 530 і VL 555) [1, 5].

Ми проаналізували результат лазерного лікування 15 пацієнтів із поверхневою (веснянки, хлоазми, вторинна гіперпигментація) та 10 — з глибокою пігментацією (посттравматична та виражені хлоазми). З метою досягнення стійкого терапевтичного ефекту для поверхневих пігментацій рекомендовано проведення 2—3 процедур тривалістю 5—30 хв, хоча видимий ефект відзначали відразу після першого сеансу. У хворих з глибокими пігментаціями паралельно застосовували біоревіталізацію, PRP-терапію, депігментуючі мезокосметики, пілінги для досягнення задовільного ефекту (рис. 3).



Рис. 3. Результати до та через 3 тиж після процедури (одна процедура IPL 530 та просвітлювальний пілінг)

Для оцінки ефективності лікування у всіх пацієнтів до та після проведеного лікування визначали ДІЯЖ. У хворих з куперозом ДІЯЖ до лікування становив $12,54 \pm 0,54$, після — $8,43 \pm 0,65$, із розацеа — відповідно $16,96 \pm 0,75$ і $9,82 \pm 0,97$, з акне і постакне — відповідно $19,53 \pm 0,65$ і $10,98 \pm 1,58$ та $14,42 \pm 0,49$ і $8,38 \pm 0,52$, із поверхневими та глибокими пігментаціями — відповідно $11,83 \pm 0,58$ і $8,42 \pm 0,39$ та $13,92 \pm 0,64$ і $9,22 \pm 0,42$ ($p < 0,001$).

Завдяки проведеному комплексному лікуванню з використанням лазеротерапії в усіх групах вірогідно покращилися показники ДІЯЖ: у хворих з куперозом та розацеа — на 48,75 та 72,71 % відповідно, з акне та постакне — на 77,87 та 72,07 % відповідно, із поверхневими та глибокими пігментаціями — на 40,49 та 50,98 % відповідно ($p < 0,001$). Важливо відмітити, що навіть помірне (на 1–2 бали) зменшення впливу шкірного захворювання на окремі аспекти ДІЯЖ сприяло достовірному поліпшенню цього показника після лікування.

Крім того, до лікування лише 36 (30,51 %) хворих відзначали помірний вплив шкірного захворювання на ЯЖ, у той час як 82 (69,49 %) — говорили про його значний вплив. Проте після проведеного комплексного лікування з використанням лазеротерапії лише 14 (11,86 %) пацієнтів відчували значний вплив свого шкірного захворювання на ЯЖ, в той час як всі інші 104 (88,14 %) відмічали значне поліпшення ЯЖ.

Висновки

Лазеротерапія в комплексному лікуванні хворих з дерматоестетичними проблемами дає змогу зменшити клінічні прояви дерматозів, усунути деякі чинники їхнього розвитку, сприяє вірогідному ($p < 0,05$) поліпшенню показників ЯЖ, дає можливість покращити емоційний та психічний стан, позитивно впливає на працездатність і значно покращує медико-соціальні показники.

Список літератури

- Babilas P, Schremel S, Szeimies RM, Landthaler M. Intense pulsed light (IPL): a review. *Lasers Surg Med.* 2010;42:93-104. doi: 10.1002/lsm.20877.
- Babilas P. Use of intense pulse light sources in dermatology, update 2012. *Photonics and Lasers in Medicine.* 2012;1:15-25. doi: 10.1515/plm-2011-0006.
- Barikbin B, Akbari Z, Vafaei R, et al. The efficacy of IPL in periorbital skin rejuvenation: An open-label study. *J Lasers Med Sci.* 2019 Fall;10(Suppl 1):S64-S67. doi: 10.15171/jlms.2019.S12.
- Cline A, McGregor SP, Feldman SR. Medical management of facial redness in rosacea. *Dermatol Clin.* 2018;36:151-159. doi: 10.1016/j.det.2017.11.010.
- Hammam MA, Abd Alsalam Tabana ES. The role of laser and intense pulsed light in the treatment of hyperpigmentation disorders. *Menoufia Med J.* 2016;29(1):17-21. doi: 10.4103/1110-2098.178939.
- Hee Sun Lim, Seung-Chul Lee, Young Ho Won, Jee-Bum Lee. The efficacy of intense pulsed light for treating erythema-toteleangiectatic rosacea is related to severity and age. *Ann Dermatol.* 2014;26(4):491-495. doi: 10.5021/ad.2014.26.4.491.
- Huanhuan Qu, Yuanli Wang, Feng Yang, et al. A randomized, controlled trial of intense pulsed light in combination with minocycline hydrochloride for the treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Aug;21(8):3386-3392. doi: 10.1111/jocd.15046.
- Husain Z, Alster TS. The role of lasers and intense pulsed light technology in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:29-40. doi: 10.2147/CCID.S69106.
- Kołodziejczak A, Rotsztein H. Efficacy of fractional laser, radiofrequency and IPL rejuvenation of periorbital region. *Lasers Med Sci.* 2022 Mar;37(2):895-903. doi: 10.1007/s10103-021-03329-7.
- Li D, Lin SB, Cheng B. Intense Pulsed Light: From the Past to the Future. *Photomed Laser Surg.* 2016 Oct;34(10):435-447. doi: 10.1089/pho.2016.4139.
- Rai R, Natarajan K. Laser and light based treatments of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:300-309. doi: 10.4103/0378-6323.110755.
- Ruiz I, Rivero M. Clinical Evaluation of Intense Pulsed Light vs. Combined Treatment of Intense Pulsed Light and NDYAG Laser for Facial Rejuvenation in Latin American Women. *Pigmentary Disorders.* 2014;1:6. https://bemedico.be/wp-content/uploads/2022/03/SyHP_Ruizal_poster-ASLMS2010.eng_.pdf.
- Ryu S, Suh DH, Lee SJ, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light using a dual-band filter for the treatment of facial acne vulgaris. *Lasers Med Sci.* 2021;37:531-536. doi: 10.1007/s10103-021-03292-3.
- Sunji C, Wang Y, Ren J, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light therapy for the treatment of acne vulgaris with a novel filter. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(6):323-327. doi: 10.1080/14764172.2019.1605450.
- Urdiales-Galves F, Castellano-Miralla A. Effectiveness and safety of a narrow band spectrum intense pulsed-light dye with long pulse Nd:YAG laser for treating facial vascular lesions. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(Suppl2):8-15. doi: 10.1111/jocd.15772.

O.O. Syzon, M.O. Dashko, I.O. Chaplyk-Chyzho

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Experience of using phototherapy (IPL) for prevention and treatment of some dermatoaesthetic problems

Laser therapy is a complex of hardware procedures that involve exposure of the skin to light energy and allows getting rid of a number of skin imperfections.

Objective — to study the possibilities, effectiveness and expediency of using laser technologies to solve some dermatoaesthetic problems in patients.

Materials and methods. The results of the therapy using the Nordlys device, the principle of operation of which is based on the theory of selective photothermolysis, were analyzed and presented. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) was used to determine the effectiveness of the treatment.

Results and discussion. We observed 118 patients aged 18 to 65 years (42 men and 76 women) with different dermatoaesthetic problems. The Nordlys narrow-spectrum IPL technologies were used to treat couperose, rosacea, acne and hyperpigmentation. As a result of the comprehensive treatment using laser therapy, the DLQI indicators statistically significantly improved in patients of all groups: in patients with couperose and rosacea — by 48.75 and 72.71 %, respectively, acne and post-acne — by 77.87 and 72.07 %, respectively, superficial and deep pigmentation — by 40.49 and 50.98 %, respectively ($p < 0.001$). Before treatment, only 30.51 % patients experienced a moderate impact of skin disease on the life quality, while 69.49 % patients noted a significant impact. However, after the combination treatment using laser therapy, only 11.86 % patients felt a significant impact of their skin disease on their life quality, while all the other 88.14 % patients noted a significant improvement in the life quality.

Conclusions. Laser therapy in the comprehensive treatment of patients with dermatological and aesthetic problems makes it possible to reduce the clinical manifestations of dermatoses, eliminate some factors of their development, and contributes to a probable ($p < 0.05$) improvement in quality of life.

Keywords: laser therapy, couperose, rosacea, acne, hyperpigmentation, Dermatology Life Quality Index.

Дані про авторів:

Сизон Оріся Орестівна, проф., д. мед. н., зав. кафедри дерматології, венерології
<https://orcid.org/0000-0002-7011-2521>

E-mail: syzon-orysya@ukr.net

Дашко Маріанна Олегівна, к. мед. н, доц. кафедри дерматології, венерології
<https://orcid.org/0000-0001-6441-5326>

E-mail: mariannadashko@gmail.com

Чаплик-Чижо Ірина Остапівна, к. мед. н, доц. кафедри дерматології, венерології
<https://orcid.org/0000-0001-6217-5226>

E-mail: chch20.iryna@gmail.com

Х.О. Корольова¹, Ж.В. Корольова², В.В. Теплий¹¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Ускладнення склеротерапії: методи лікування та профілактики

Мета роботи — визначити частоту виникнення ускладнень після склеротерапії (СТ), їхній спектр, оцінити ефективність запропонованих методів лікування та їхньої профілактики.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 128 пацієнтів віком від 18 до 65 років, яких розділили на групи залежно від концентрації полідоканолу (0,5 та 1 %), що використовували для СТ. Результати оцінювали на 2-й день, через 1 тиждень, 1 місяць, 6 місяців та 1 рік після процедури. Метою оцінки було виявлення ранніх та віддалених післяпроцедурних ускладнень.

Результати та обговорення. В групі пацієнтів, у яких використовували 1 % полідоканол, статистично значущо частіше відзначено такі ранні ускладнення, як набряк, еритема та крововиливи ($p < 0,05$). Найчастішим віддаленим ускладненням СТ була гіперпігментація (32,8 % випадків), яка виникала здебільшого після застосування склерозанта у вищій концентрації ($p = 0,024$). Випадки гіпопігментації та рубцювання фіксували вкрай рідко. За результатами повторного обстеження у 61,3 % пацієнтів з гіпопігментацією через 1 рік після процедури було виявлено суттєве зменшення її проявів, у решти (38,7 %) — вона зникла повністю.

Висновки. Місцеві ускладнення, такі як набряк, еритема, крововиливи та гіперпігментація, частіше виникали у пацієнтів після використання 1% полідоканолу як склерозанта порівняно з 0,5 % полідоканолом ($p < 0,05$). Такі ранні місцеві негативні прояви, як набряк та еритема в зоні введення препарату, є транзитними і у 100 % пацієнтів безслідно зникли протягом першого тижня після процедури. Застосування косметичного засобу — крему з арбутином — не впливало на зменшення гіперпігментації у пацієнтів ($p > 0,05$).

Ключові слова

Телеангіектазії, «вени-павучки», склеротерапія, гіперпігментація, гіпопігментація.

Телеангіектазії (ТАЕ) на нижніх кінцівках є дуже поширеними, їх виявляють у 20 % жінок старше 30 років та у 41 % — старше 50 років. Більшість пацієток відмічають їхню появу після першої вагітності і суттєве прогресування з віком. Ці судинні утворення стають причиною суттєвого естетичного невдоволення і є здебільшого підставою для звернення до косметологів та судинних хірургів [4, 8, 10].

ТАЕ — це розширені венули або артеріоли (малі поверхневі вени) діаметром менше 1 мм, які виникають переважно на нижніх кінцівках і можуть не виявлятися жодними симптомами, окрім як косметичним невдоволенням або незначним болем, печінням чи свербіжем у місцях розташування судинних утворень. Фактори

ризиком включають спадковий анамнез, період вагітності, місцеву травму, ожиріння та гормональні чинники. Наявність ТАЕ також може бути пов'язана з недостатністю магістральних венозних систем; приблизно у 50–62 % пацієнтів діагностують недостатність перфорантних вен або магістральних венозних стовбурів, також часто виявляють судини, що безпосередньо живлять ТАЕ [8, 10, 11].

Склеротерапія (СТ) на сьогодні є золотим стандартом лікування за наявності ТАЕ. СТ, як і будь-які інші інвазивні методики в хірургії та косметології, характеризується низкою ускладнень та негативних побічних явищ [2, 4]. Їх можна розділити на групи: за часом виникнення — безпосередні та віддалені; за ступенем пошире-

ності — місцеві або локальні та поширені. До безпосередніх місцевих ускладнень та небажаних явищ можна зарахувати: місцевий набряк, еритему, крововиливи, локальні некрози шкіри, до віддалених — гіперпигментацію, гіпопигментацію, рубці. Серйозні побічні ефекти поширеного характеру, такі як біль у грудях, неврологічні порушення, анафілаксія, випадкова артеріальна пункція, тромбоз глибоких вен і легенева емболія, фіксують вкрай рідко після склерозації ТАЕ, здебільшого вони супроводжують пінну склероабляцію крупнокаліберних підшкірних та перфорантних вен [4, 6, 8].

Гіперпигментація шкіри після СТ є одним із найбільш частих місцевих побічних ефектів. Причому в літературі це явище описано лише після СТ із застосуванням полідоканолу та полідоканолвмісних склерозантів. За даними різних авторів, гіперпигментація виникає в 10–50 % випадків у віддалений період (через 1–6 міс) та має різний ступінь вираженості — від невеликих точкових плям у місці ін'єкції до великих за площею ділянок, що зумовлює косметичний дискомфорт [3]. У більшості пацієнтів гіперпигментація набуває найбільшої вираженості через 4–6 міс після проведення процедури і зазвичай через рік зникає. Повідомляється, що частота гіперпигментації, яка зберігається більше 6 міс, становить до 7,5 %. Гіперпигментація, що зберігається протягом більше ніж 1 року після СТ пінною формою полідоканолу, має частоту від 8,1 до 17,5 % [1, 3, 5, 11].

Наявність гіперпигментації у віддалений період спричиняє суттєве естетичне незадоволення пацієнтів та навіть певною мірою дискредитує методику. Саме тому актуальними є визначення факторів, які можуть впливати на виникнення ускладнень, зокрема гіперпигментації, після СТ і розробка ефективних методів їхнього лікування та профілактики.

Мета роботи — визначити частоту виникнення ускладнень СТ, їхній спектр, оцінити ефективність запропонованих методів лікування ускладнень та їхньої профілактики.

Матеріали та методи

У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні брали участь 128 хворих, переважно жінок — 124 (96,9 %). Критерії включення в дослідження: наявність ТЕА (С1 клас варикозу за СЕАР-класифікацією), вік від 18 до 65 років, згода пацієнта на участь в дослідженні. Ділянки на нижніх кінцівках з однаковими за калібром та поширеністю ТАЕ фотографували каліброваною цифровою камерою та описували в процедурному протоколі. Критерії виключення:

наявність ТАЕ на тлі інших форм варикозної хвороби, радикальні операції з приводу варикозної хвороби в минулому, незгода пацієнта, наявність венозного рефлюксу в ТАЕ, визначеного за даними передпроцедурного обстеження за допомогою ультразвукового дуплексного картування, відсутність комплаєнсу щодо застосування компресійної терапії та її тривалості.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації та згідно з рекомендаціями Міжнародної ради з гармонізації Належної клінічної практики (International Council for Harmonization Good Clinical Practice).

Усіх пацієнтів перед процедурою було рандомізовано на дві групи за допомогою таблиці випадкових чисел, генерованій в програмі STATISTICA 13. Групи розподілили залежно від концентрації полідоканолу для виконання СТ. Пацієнтам 1-ї групи лікування проводили 0,5 % рідким полідоканолом, 2-ї групи — 1 % рідким полідоканолом. Після процедури всім пацієнтам було рекомендовано носіння компресійного трикотажу — панчох II класу компресії — протягом 4 тиж.

Результати СТ оцінювали на 2-й день, через 1 тиж, 1 міс, 6 міс та 1 рік після лікування. Метою оцінки на 2-й день після СТ було виявлення ранніх ускладнень процедури та негативних клінічних проявів. Через 1 та 6 міс оцінку проводили з метою виявлення віддалених ускладнень, основним з яких була гіперпигментація. Пацієнти з гіперпигментацією (таких було 31) були знову рандомізовані для проведення лікування. Частина з них призначено крем, до складу якого входив арбутин [12]. Інші пацієнти перебували під спостереженням протягом 1 року.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 13 та MedStat. Для варіаційних рядів використовували критерій W Шапіро—Уїлкі для перевірки розподілу на нормальність. Якщо розподіл відрізнявся від нормального для порівняння двох пов'язаних вибірок, застосовували T-критерій Вілкоксона, для порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок при розподілі, що відрізнявся від нормального, — W-критерій Вілкоксона.

Результати та обговорення

У жодній групі не було зареєстровано тяжких та системних ускладнень СТ. Усі місцеві ускладнення та негативні явища розділили за терміном їхнього виникнення на ранні — ті, які розвинулися протягом 1–7 діб після процедури, та віддалені, що реєстрували у період від 1 до 6 міс після проведення СТ.

Таблиця 1. Ранні післяпроцедурні ускладнення склеротерапії

Ускладнення	Група пацієнтів							
	0,5 % полідоканол (n = 64)				1 % полідоканол (n = 64)			
	24 год		7 діб		24 год		7 діб	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Набряк	40	62,5	—	—	52*	81,3	—	—
Еритема	43	67,2	—	—	56*	87,5	—	—
Крововиливи	28	43,8	12	18,7	40*	62,5	25*	39,1
Локальні некрози	—	—	—	—	2	3,1	2	3,1

Примітка. *p < 0,05 при порівнянні двох груп у відповідний період оцінки. Так само в табл. 2.

Таблиця 2. Віддалені післяпроцедурні ускладнення склеротерапії

Ускладнення	Група пацієнтів							
	0,5 % полідоканол (n = 64)				1 % полідоканол (n = 64)			
	1 міс		6 міс		1 міс		6 міс	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гіперпігментація	2	3,1	10	15,6	6	9,3	21*	32,8
Гіпопігментація	—	—	—	—	—	—	1	1,6
Рубці	—	—	—	—	—	—	1	1,6

Аналіз місцевих ускладнень та негативних явищ наведено в табл. 1.

Аналізуючи ранні післяпроцедурні ускладнення, відмічено, що у 67,2 % пацієнтів після використання 0,5 % склерозанта виникала еритема, яка здебільшого (62,5 %) супроводжувалась локальним набряком. У групі пацієнтів, яким вводили 1 % полідоканол, набряк та еритема виникали статистично значуще частіше (p = 0,028 та 0,027 відповідно). При цьому варто зазначити, що через 1 тиждень після процедури в жодного пацієнта не було зареєстровано ані еритеми, ані набряку. При цьому вони відмічали, що дані явища самостійно зникли протягом перших 2 діб без жодного лікування і не спричинили значного дискомфорту. Тому ми вважаємо, що еритему та набряк доцільніше зараховувати до небажаних транзиторних явищ, а не до ускладнень. Крововиливи також виникали статистично значущо частіше після застосування 1 %, ніж 0,5 % склерозанта (p = 0,035). У групі пацієнтів з більш високою концентрацією препарату вони довше візуалізувались на тих ділянках, де виконували процедуру (p = 0,012). Локальні некрози шкіри були досить рідкісним явищем, їх виявлено лише у двох пацієнтів групи 1 % полідоканолу (p > 0,05),

вони мали дуже невелику ділянку площею до 0,4 см, проте зберігались протягом 1 міс (табл. 2).

На підставі отриманих даних зроблено висновок, що найчастішим віддаленим ускладненням СТ була гіперпігментація (32,8% випадків). Її перші прояви починались вже через 1 міс після процедури у тих пацієнтів, у яких в перший тиждень після СТ спостерігали крововиливи на тих самих ділянках. Статистично значущо частіше гіперпігментація виникала у пацієнтів групи вищої концентрації склерозанта (p = 0,024). Найбільші прояви гіперпігментації спостерігали протягом 6 міс (рисунок). Серед пацієнтів, у яких в ранній післяпроцедурний період були локальні некрози шкіри, в одного він закінчився гіпопігментацією некротизованої ділянки, а в іншого — формуванням невеликого, діаметром до 3 мм, атрофічного рубця.

Гіперпігментацію виявлено у 3 обстежених. Із них 10 було призначено косметичний засіб, у складі якого є арбутин, для зменшення виявів гіперпігментації на уражених ділянках. Цей засіб пацієнти використовували двічі на добу протягом 3 міс. Усіх пацієнтів було повторно оглянуто через 1 рік. У 19 (61,3 %) відмічено суттєве зменшення проявів гіперпігментації порівняно з

6-місячним терміном, у решти 12 (38,7 %) — вона зникла повністю. При цьому не було виявлено жодної статистично значущої різниці між пацієнтами, які користувались кремом з арбутином, і тими, хто не застосовував ніяких косметичних та лікувальних засобів ($p > 0,05$).

Існують різні за патогенезом види гіперпигментації. Причини утворення гіперпигментації після проведення СТ вивчені мало. Її можна зарахувати до післязапальної гіперпигментації, оскільки склерозант ініціює асептичне запалення власне вени та, під час екстравазації, тканин, що її оточують. Також гіперпигментацію після СТ можна пояснити локальним гемосидерозом. Тонкі ТЕА руйнуються під тиском рідини в момент введення препарату або ж склерозант у вищій концентрації руйнує усю стінку судини і тоді відбувається вихід компонентів крові, що може бути причиною відкладання внутрішньошкірно заліза та розвитку гіперпигментації [7, 9].

Вважають, що багато косметичних продуктів діють через інгібування тирозинази — ключового ферменту меланогенезу. За даними літератури косметичний засіб — крем з арбутином — визнано одним з 10 найкращих космецевтичних продуктів для усунення гіперпигментації та мелази. До них також належать засоби, що включають тіамідол, койєву кислоту, вітамін С, ретинол, нікотинамід, ферулову кислоту, резорцинол, екстракт з кореня солодки та сою [12]. Оскільки застосування крему з арбутином не дало бажаного ефекту при гіперпигментації, яка виникла після СТ, ми вважаємо, що цей вид гіперпигментації є проявом шкірного гемосидерозу. Шкірні макрофаги протягом деякого часу елімінують пігмент гемосидерин, який відклався в шкірі, тому в більшості випадків локальна гіперпигментація зменшується або повністю зникає протягом року.

На підставі результатів нашого дослідження ми рекомендуємо використовувати за можливості полідоканол у більш низькій концентрації, оскільки це є профілактикою виникнення ранніх та віддалених місцевих ускладнень. Проте механізми розвитку гіперпигментації та можливі шляхи її усунення потребують подальших досліджень із залученням більшої кількості пацієнтів.

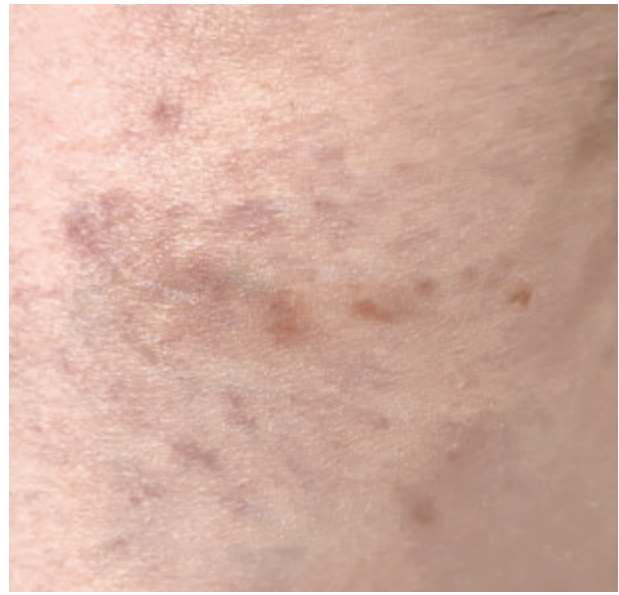


Рисунок. Гіперпигментація через 6 міс після склеротерапії 1 % полідоканолом

Висновки

Найчастішим раннім ускладненням СТ є крововиливи, які протягом першої доби виникають у 43,8 % пацієнтів після використання 0,5 % полідоканолу та у 62,5 % — 1 % полідоканолу.

Найчастішим віддаленим ускладненням є гіперпигментація, що протягом першої доби виникає у 15,6 % пацієнтів після використання 0,5 % полідоканолу та у 32,8 % — 1 % полідоканолу.

Місцеві ускладнення, такі як набряк, еритема, крововиливи, гіперпигментація, частіше фіксують у пацієнтів після використання 1 % полідоканолу як склерозанта порівняно з 0,5 % полідоканолом ($p < 0,05$).

Ранні місцеві негативні прояви, такі як набряк та еритема в зоні введення препарату, є транзиторними і у 100 % пацієнтів зникають протягом першого тижня після процедури.

Застосування косметичних засобів, зокрема крему з арбутином, не впливало на зменшення гіперпигментації у пацієнтів ($p > 0,05$). У 61,3 % з них прояви гіперпигментації в ділянках СТ суттєво зменшились, у решти (38,7 %) — зникли повністю протягом року спостереження.

Список літератури

1. Ávila Oliveira R, Riera R, Vasconcelos V, Baptista-Silva JC. Injection sclerotherapy for varicose veins. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12): CD001732. doi: 10.1002/14651858.CD001732.pub3.
2. Bertanha M, Sobreira ML, Filho C, et al. Polidocanol versus hypertonic glucose for sclerotherapy treatment of reticular

veins of the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15(1):497. doi: 10.1186/1745-6215-15-497.

3. Bossart S, Daneluzzi C, Cazzaniga S, et al. Skin hyperpigmentation after sclerotherapy with polidocanol: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(2):274-283. doi: 10.1111/jdv.18639. PMID: 36196455.
4. Coleridge Smith P. Management of reticular veins and

- telangiectases. *Phlebology*. 2015 Nov;30(2 Suppl):46-52. doi: 10.1177/0268355515592770.
5. Gonzalez Ochoa AJ, Carrillo J, Manríquez D, et al. Reducing hyperpigmentation after sclerotherapy: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1):154-162. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.06.019. PMID: 32739509.
 6. Karmacharya RM, Shrestha B, Singh A, et al. Short Term Outcome of Adjunct Foam Sclerotherapy for Varicose Veins in Patients Subjected to RFA at Dhulikhel Hospital, Nepal. *Int J Vasc Med*. 2019 Oct 7;2019:4956437. doi: 10.1155/2019/4956437.
 7. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):489-503. doi: 10.1007/s40257-017-0333-6. PMID: 29222629.
 8. Kern P. Sclerotherapy of telangiectasias: a painless two-step technique. *Dermatol Surg*. 2012;38(6):860-4. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02376.x.
 9. Lipsker D, Lenormand C. Hyperpigmentations [Hyperpigmentation]. *Ann Dermatol, Venerol*. 2019;146(10):666-682. French. doi: 10.1016/j.annder.2019.05.005. PMID: 31537319.
 10. Liu A, Boen M, Fabi S, Goldman MP. Sclerotherapy in Aesthetic Medicine: Myths and Realities. *Dermatol Surg*. 2022;48(9):972-977. doi: 10.1097/DSS.0000000000003465.
 11. Nakano LC, Cacione DG, Baptista-Silva JC, Flumignan RL. Treatment for telangiectasias and reticular veins. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD012723. doi: 10.1002/14651858.CD012723.pub2. PMID: 34637138; PMCID: PMC8507602.
 12. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):14095. doi: 10.1111/dth.14095. PMID: 32720446.

Kh.O. Korolova¹, Zh.V. Korolova², V.V. Teplyi¹

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

² *Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

Complications of sclerotherapy: methods of treatment and prevention

Objective – to study the frequency of complications of sclerotherapy (ST), their spectrum, to determine the effectiveness of the proposed methods of treatment and their prevention.

Materials and methods. The study involved 128 patients aged 18 to 65 years. The patients were divided into groups, depending on the concentration of polidocanol (0.5 and 1 %) used for sclerotherapy. Outcomes were assessed on the 2nd day, in 1 week, 1 month, 6 months, and 1 year after the procedure. The purpose of the assessment was to identify early and long-term post-procedural complications.

Results and discussion. In the group of patients in whom we used 1 % polidocanol, early complications such as edema and erythema and hemorrhages occurred statistically significantly more often ($p < 0.05$). The most frequent long-term complication of sclerotherapy was hyperpigmentation (32.8 % of cases), which occurred more often in patients in whom we used a higher concentration of sclerosant ($p = 0.024$). Hypopigmentation and scarring were extremely rare. During re-examination of patients with hypopigmentation 1 year after the procedure, 61.3 % of patients showed a significant decrease in hyperpigmentation, and in the remaining 38.7 % of patients, hyperpigmentation disappeared completely.

Conclusions. Local complications such as edema, erythema, hemorrhages, and hyperpigmentation occur more often when using 1 % polidocanol as a sclerosant compared to 0.5 % polidocanol ($p < 0.05$). Such early local negative manifestations as edema and erythema in the area of drug injection are transient and disappear without a trace in 100 % of patients within the first week after the procedure. The use of cosmetic cream with arbutin in the composition does not affect the reduction of hyperpigmentation in patients ($p > 0.05$).

Keywords: telangiectasias, «spider veins», sclerotherapy, hyperpigmentation, hypopigmentation.

Дані про авторів:

Корольова Христина Олександрівна, д. філ., асист. кафедри хірургії № 2

<https://orcid.org/0000-0002-6088-7884>

03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 17

E-mail: miss.krissti@gmail.com

Корольова Жаннета Валентинівна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології

<https://orcid.org/0000-0001-7451-0714>

Теплий Валерій Віталійович, д. мед. н., проф. кафедри хірургії № 2

<https://orcid.org/0000-0002-1817-9374>

М.Е. Запольський^{1,2}, М.М. Лебедюк¹, О.І. Ніточко¹,
Д.М. Запольська², Л.М. Тимофеева¹

¹Одеський національний медичний університет

²Клініка «Ренесанс-Медікал», Одеса

Аналіз факторів, що ускладнюють клінічний перебіг вугрової хвороби

Вугрова хвороба є однією з найпоширеніших патологій в практиці дерматолога. Протягом останніх десятиліть відзначається зростання частоти тяжких, ускладнених форм акне.

Мета роботи — проаналізувати фактори, що впливають на погіршення клінічного перебігу вугрової хвороби та стимулюють розвиток середньотяжких і тяжких форм акне.

Матеріали та методи. Протягом 3 років (2020–2023) під нашим спостереженням перебували 95 хворих віком від 18 до 35 років (45 чоловіків та 50 жінок) із середньотяжкими та тяжкими формами вугрової хвороби. Перед початком лікування всі пацієнти заповнювали спеціальну анкету-опитувальник, розроблену нами з урахуванням відомих тригерних чинників.

Результати та обговорення. Чинники, що стимулюють трансформацію легких форм вугрів у середньотяжкі та тяжкі форми хвороби, відрізняються в групах чоловіків та жінок. Серед чоловіків стрес погіршував клінічний перебіг дерматозу в 5 (11,1 %) випадках, у жінок — в 9 (18 %). Серед чинників, що впливали на перебіг акне у жінок, можна виділити прийом контрацептивів — у 2 (4 %) та дисменорею — у 4 (8 %). Чітко відзначили поліпшення перебігу акне після відміни контрацептивних засобів 2 (4 %) пацієнтки. Алкоголь стимулював загострення вугрової хвороби у 3 (6,7%) чоловіків. Порушення дієти частіше спричинило загострення акне у 9 (18%) жінок і лише у 6 (13,3%) чоловіків. Значну роль у стимуляції активності акне відіграла нерациональна антибактеріальна топічна терапія: 2 (4,4 %) чоловіків і 4 (8 %) жінок тривалий час місцево застосовували препарати з кліндаміцином та еритроміцином. Виявлено випадки тривалого (більше 3 міс) застосування топічних кортикостероїдів, що суттєво погіршило клінічний перебіг акне, а в одному випадку призвело до розвитку стероїдної розацеа. Загострення хвороби у 7 (14 %) жінок та 3 (6,7 %) чоловіків пов'язували із втручанням косметолога, який робив механічні чистки в період активації вугрової хвороби. Про погіршення перебігу акне після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції повідомили 5 (11,1 %) чоловіків та 3 (6 %) жінок. Також найбільш поширеним фактором загострення акне було самолікування у 7 (15,5 %) чоловіків та у 6 (12 %) жінок. Деякі пацієнти (9 (20 %) чоловіків і 3 (6 %) жінок) не змогли виділити жодного з відомих тригерних чинників акне.

Висновки. Проведене дослідження дало змогу виділити низку чинників, які впливають на тяжкість клінічного перебігу вугрової хвороби. Найчастіше тригерами виявилися психоемоційний стрес (18,0 % жінок і 11,1 % чоловіків), порушення дієти (18 і 13,3 % відповідно), самолікування (15,5 і 12 % відповідно), пандемія COVID-19 (11,1 і 6,0 % відповідно), втручання косметологів з проведенням нерациональних естетичних процедур (6,7 і 14,0 % відповідно). Отже, виділені тригерні чинники вугрової хвороби мають гендерні, харчові, поведінкові особливості, що потребує подальшого вивчення та розробки алгоритмів їхнього усунення та корекції.

Ключові слова

Вугрова хвороба, тригерні чинники, топічні кортикостероїди, COVID-19, стероїдна розацеа, грамнегативне акне, постакне.

Вугрова хвороба є однією з найпоширеніших патологій в практиці дерматолога, яка пов'язана з дерегуляцією роботи сальних залоз. Протягом останніх десятиліть відзначається ріст частоти тяжких, ускладнених форм акне, особливо у пацієнтів молодого віку, коли зовнішність відіграє важливу роль в процесах формування самооцінки та соціальної адаптації.

Результати численних досліджень, спрямованих на оцінку якості життя пацієнтів із вугровою хворобою, показали погіршення психологічного стану осіб, які хворіли тривалий час. Так, за даними аналізу дерматологічного індексу якості життя серед 324 пацієнтів з акне у 56,1 % виявлено супутню тривогу, симптоматичну депресію або суїцидальні думки, пов'язані із вугровою хворобою. Серед них 38,4 % відмічали симптоми тривоги, 23,1 % — симптоми депресії, а у 12,9 % були суїцидальні думки через висипи на обличчі. Близько 96,5 % респондентів скаржились на зниження якості життя через акне. Тривога при вугровій хворобі є найпоширенішою скаргою, частота якої в 1,7 раза вища, ніж така при депресії, і виникає втричі частіше, ніж суїцидальні думки [4, 5].

Тривалість перебігу і тяжкість вугрової хвороби залежать від низки чинників: рівня тестостерону, ліноленової кислоти, активності ферменту 5 α -редуктази та 17 β -гидроксигенази, кератинізації проток сальних залоз, особливостей мікробіому шкіри, наявності супутньої патології, особливостей догляду за шкірою [10–12].

Посилення запалення в сальних залозах при вугровій хворобі пов'язують з надмірною колонізацією факультативними анаеробами *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes* та *Propionibacterium granulosum*). Ступінь колонізації *C. acnes* варіює та досягає піку в пубертатний період. Встановлено, що ці мікроорганізми мають прямий вплив на розвиток як запальних, так і незапальних елементів при вугровій хворобі. Позаклітинна ліпаза мікроорганізмів здатна гідролізувати тригліцериди шкірного сала до гліцерину, значно підвищуючи його комедоногенні властивості [3, 9].

У клінічній практиці найбільш достовірним маркером прихованої форми гіперандрогенії у чоловіків є підвищення рівня вільного тестостерону та зниження вмісту глобуліну, що зв'язує статеві гормони. У жінок, крім зазначених маркерів, необхідно контролювати рівень гіпофізарно-надниркової активності — для цього додатково визначають рівні кортизолу та пролактину [5–7].

Активність та тяжкість клінічних виявів акне залежать від поєднання великої кількості етіопатогенетичних чинників. Вивчення механізмів, що стимулюють перехід легких та середньотяжких форм акне у тяжкі форми захворювання, є пріоритетним завданням сучасної дерматології [11, 12].

Відомо, що трансформація помірною перебігу акне в більш тяжку форму пов'язана з конкретними чинниками, на які доволі часто ні пацієнти, ні лікар не звертають належної уваги

під час лікування. Так, вплив стресу, нераціональних естетичних маніпуляцій, використання засобів «домашньої» косметики і топічних антибіотиків, самостійне механічне втручання часто стимулюють перехід легких форм акне в більш тяжкі [1, 2, 8].

Мета роботи — проаналізувати фактори, що впливають на погіршення клінічного перебігу вугрової хвороби та стимулюють розвиток середньотяжких та тяжких форм акне.

Матеріали та методи

Протягом 3 років (2020–2023) під нашим спостереженням перебували 95 пацієнтів віком від 18 до 35 років (45 чоловіків та 50 жінок) із середньотяжкими та тяжкими формами вугрової хвороби. При цьому більшість з них чітко визначали періоди ускладнення хвороби і були обізнані щодо чинників, які стимулюють погіршення перебігу акне. Перед початком обстеження всі пацієнти надавали письмову згоду на участь в дослідженні та заповнювали спеціальну анкету-опитувальник, розроблену нами з урахуванням відомих тригерних факторів вугрової хвороби (табл. 1).

При обробці отриманих даних проаналізовано особисте сприйняття пацієнтом чинників впливу на клінічний перебіг вугрової хвороби, а також наявність документальних підтверджень тих чи інших девіацій (клінічних, лабораторних, поведінкових) у кожному випадку. Важливо відзначити, що вугрова хвороба (середньотяжка та тяжка форми) значною мірою впливала на емоційний стан пацієнтів. Так, 82,6 % чоловіків та 89,7 % жінок відзначили зниження соціальної активності — з їхніх слів, саме загострення акне неодноразово змушувало їх відмовлятися від зустрічі з однолітками. Більшість пацієнтів (79,7 % чоловіків та 88,9 % жінок) у минулому проходили лікування з приводу акне. Разом з тим аналіз чинників, які впливали на перебіг вугрової хвороби, проводили лише у 57,6 % чоловіків та у 59,3 % жінок. При цьому більшість респондентів (58,3 % чоловіків та 64,1 % жінок) вважали, що протягом останніх 6 міс тригерні чинники продовжували впливати на хворобу і погіршувати її перебіг.

Результати та обговорення

При заповненні анкети-опитувальника пропонувалось виділити основні чинники, що найактивніше (на думку хворого) впливали на клінічний перебіг вугрової хвороби.

Заповнення анкети проводилось безпосередньо під час візиту без допомоги родичів, друзів і супровідних осіб для урахування лише особистої

Таблиця 1. Анкета-опитувальник для пацієнтів з вугровою хворобою (середньотяжкі та тяжкі форми)

Запитання	Чоловіки (n = 45)	Жінки (n = 50)
Вік (середній вік), року	22,7	20,5
Початок хвороби (у якому віці), року	16,8	14,2
Лікування в минулому вугрової хвороби, %	79,7	88,9
Вік, в якому відбувся перехід вугрової хвороби в більш тяжку форму, року	19,1	17,3
Суттєвий вплив вугрової хвороби на соціальну активність, %	82,6	89,7
Як часто вам доводилось відмовлятися від зустрічі з друзями через загострення хвороби протягом року (середня кількість відмов від запрошень, про які пам'ятав пацієнт)?	8,9	13,8
Основний чинник (на думку хворого), що погіршує перебіг акне (можна визначити два чинники)	Самолікування, порушення дієти	Стрес, порушення дієти
Чи проводилось раніше обстеження у дерматолога з метою виявлення чинників, які провокують акне, %	57,6	59,3
Погіршення перебігу акне протягом останніх 6 міс, пов'язане з впливом тригерних чинників, %	58,3	64,1

Таблиця 2. Аналіз тригерних чинників (за результатами анкетування), що впливали на формування тяжких форм акне, n (%)

Тригерний чинник	Чоловіки (n = 45)	Жінки (n = 50)
Психоемоційний стрес	5 (11,1)	9 (18)
Приєм контрацептивів	—	2 (4)
Порушення менструального циклу	—	4 (8)
Вживання алкоголю	3 (6,7)	
Порушення дієти	6 (13,3)	9 (18)
Тривале використання топічних антибіотиків	2 (4,4)	4 (8)
Зміна засобу для догляду за шкірою	2 (4,4)	1 (2)
Використання топічних кортикостероїдів	1 (2,2)	2 (4)
Косметологічні маніпуляції	3 (6,7)	7 (14)
COVID-19	5 (11,1)	3 (6)
Самолікування (механічне втручання)	7 (15,5)	6 (12)
Тригерні чинники не виявлені	9 (20)	3 (6)

думки хворого. Також з метою уникнення впливу додаткових інформаційних джерел на сформований стереотип пацієнта під час анкетування заборонялось користуватись інтернетом (табл. 2).

Аналіз отриманих результатів показав, що чинники, які стимулюють трансформацію легких форм вугрів у середньотяжкі та тяжкі форми, відрізняються в групах чоловіків та жінок. Так, серед чоловіків стрес погіршував клінічний перебіг дерматозу в 5 (11,1 %) випадках, тоді як у жінок — в 9 (18 %), при цьому емоційне забарвлення епізоду ускладнення вугрової хвороби з

детальним описанням переживань і особливостей розвитку нових запальних елементів було більш притаманним жінкам. Зауважимо, що дослідження проводилось у період суттєвих емоційних навантажень (спочатку пандемія COVID-19 у 2020–2022 рр., а починаючи із лютого 2022 р. — війна), що, безумовно, вплинуло на емоційний стан хворих, особливо жінок.

Серед чинників, що впливали на клінічний перебіг акне у жінок, можна виділити прийом контрацептивів — у 2 (4 %) та дисменорею — у 4 (8 %). При цьому 2 (4 %) пацієнтки чітко відзна-



Рис. 1. Грамнегативне акне, що виникло внаслідок тривалого нераціонального використання топічних антибактеріальних засобів



Рис. 2. Постапне, що виникло внаслідок самолікування (часті механічні видалення запальних елементів та осередків нагноєння)

чили зменшення вираженості акне після відміни контрацептивних засобів. Більшість жінок — 43 (86 %), що брали участь у дослідженні, раніше були під наглядом гінеколога, і саме порушення рівня статевих гормонів спонукало лікарів призначити їм контрацептивні засоби.

Як тригерний фактор, що стимулював загострення вугрової хвороби, 3 (6,7 %) чоловіків визначили алкоголь, тоді як жодна з жінок не вважала алкоголь тригерним фактором акне. Разом з тим порушення дієти, особливо вживання солодкого, частіше спричиняли загострення акне у 9 (18 %) жінок, ніж у 6 (13,3 %) чоловіків.

Також значну роль в стимуляції активності акне відігравала нераціональна антибактеріальна топічна терапія. Так, 2 (4,4 %) чоловіків і 4 (8 %) жінок тривалий час місцево застосовували препарати з кліндаміцином та еритроміцином, що спровокувало загострення вугрової хвороби (на кшталт грамнегативного акне) і спричинило збільшення кількості запальних елементів у ділянках ураження (рис. 1).

Особливої уваги заслуговують випадки використання хворими з акне топічних кортикостероїдів (ТКС), які, до речі, не включені в жодну світову настанову. В групі нашого спостереження таких пацієнтів було 3 (3,2 %), при цьому двом з них комбіновані кортикостероїди у формі мазі призначили лікарі (зі слів хворих, в одному випадку «для зняття запалення шкіри», в іншому — «з метою усунення супутнього контактного дерматиту»). Всі три пацієнти використовували ТКС протягом тривалого часу (більше 3 міс), що

суттєво погіршило перебіг акне, а в одному випадку призвело до розвитку стероїдної розацеа.

Велика кількість пацієнтів (7 (14 %) жінок і 3 (6,7 %) чоловіків) пов'язували загострення хвороби з втручанням косметолога. Здебільшого йшлося про проведення механічних чисток обличчя в період активації вугрової хвороби. Такі втручання збільшували вираженість акне і стимулювали їхній перехід у більш тяжку форму. При цьому 6 (6,3 %) респондентів, попри ускладнення, продовжували агресивне лікування у косметолога, що вказує на низький рівень обізнаності лікарів щодо сучасних методів лікування акне.

Пандемія COVID-19 у 2020–2022 рр. також вплинула на характер клінічного перебігу акне. Так, 8 (8,4 %) респондентів, які були під нашим спостереженням, пов'язали погіршення перебігу акне саме з перенесеною SARS-CoV-2 інфекцією. Вірус вплинув на ускладнення вугрової хвороби у 5 (11,1 %) чоловіків, серед жінок — лише у 3 (6 %). Деякі пацієнти (3 (3,2 %) особи) вважають, що негативний вплив вірусу на секреторну активність сальних залоз у вигляді гіперсекреції та формування комедонів продовжується і зараз, навіть через рік після перенесеного COVID-19.

До найпоширеніших чинників, що стимулюють загострення акне, можна зарахувати самолікування. Більшість пацієнтів приховують епізоди невдалого самостійного лікування вугрової хвороби, і лише після тривалої довірчої розмови можливо з'ясувати обсяг такого втручання. Загальна кількість випадків самолікування серед чоловіків становила 7 (15,5 %), серед жінок —

6 (12 %). Нерідко воно призводило до розвитку серйозних ускладнень та незворотних змін шкіри. До найчастіших маніпуляцій, які пацієнти проводили в домашніх умовах, можна зарахувати: механічні видалення запальних елементів та осередків нагноєння, самостійне проведення скрабування шкіри обличчя, обробка шкіри кислотами, спиртовими настоянками, використання надгустих мазевих форм та інших саморобних топічних засобів (рис. 2).

Деякі пацієнти (9 (20 %) чоловіків і 3 (6 %) жінок) не змогли виділити жодного з відомих тригерних чинників акне. Респонденти вважали, що хвороба ні з чим не пов'язана і є абсолютно самостійною патологією, яка могла передатися генетично через покоління. Необхідно відзначити, що 2 (4,4 %) чоловіків взагалі не вважали ураження обличчя серйозною проблемою і звернулись до лікаря зовсім з інших причин (в одному випадку — через екзему, в іншому — мікоз шкіри). Щодо акне, то, на їхню думку, це взагалі не хвороба, тому лікування не потребує.

Висновки

Проведене дослідження дало змогу виділити низку чинників, що впливають на тяжкість клінічного перебігу вугрової хвороби. Психоемо-

ційний стрес виявився найбільш частим тригером, що провокував загострення акне у 18,0 % жінок і у 11,1 % чоловіків групи спостереження. Порушення дієти спричиняло загострення хвороби у 18 % жінок і у 13,3 % чоловіків. Доволі часто до погіршення клінічного перебігу захворювання призводило самолікування: загальна кількість випадків самолікування серед чоловіків становила 15,5 %, серед жінок — 2 %. Негативно вплинула на характер перебігу акне і пандемія COVID-19 (2020–2022 рр.): 8,4 % респондентів, що перебували під нашим спостереженням, пов'язали погіршення перебігу акне саме з перенесеною інфекцією. Здебільшого вірус вплинув на ускладнення вугрової хвороби у 11,1 % чоловіків, у той час як серед жінок — лише у 6,0 %. Викликає занепокоєння те, що велика кількість пацієнтів, особливо жінок — 14,0 % (чоловіків — 6,7 %), пов'язували загострення хвороби із втручанням косметологів, проведенням нераціональних естетичних процедур, механічними чистками, пілінгами тощо.

Отже, виділені тригерні чинники вугрової хвороби мають гендерні, харчові, поведінкові особливості, що потребує подальшого вивчення та розробки алгоритмів їхнього усунення та корекції.

Список літератури

1. Austin BA, Fleischer AB Jr. The extinction of topical erythromycin therapy for acne vulgaris and concern for the future of topical clindamycin. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:145-148. doi: 10.1080/09546634.2016.1214234.
2. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, et al. Association of race/ethnicity and sex with differences in health care use and treatment for acne. *JAMA Dermatology.* 2020;156:312-319. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4818.
3. Carter R, Seaton EK, Blazek JL. Comparing associations between puberty, ethnic-racial identity, self-concept, and depressive symptoms among African American and Caribbean Black boys. *Child Development.* 2020;91(6):2019-2041. doi: 10.1111/cdev.13370.
4. Dreno B, Bagati E, Blume-Peytavi, et al. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(10):1185-1194. doi: 10.1111/ddg.13664.
5. Eichenfield L, Kwong P, Lee S, et al. Advances in Topical Management of Adolescent Facial and Truncal Acne: A Phase 3 Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Trifarotene 0,005 % Cream. *J Drugs Dermatol.* 2022;21:582-586. doi: 10.36849/JDD.6778.
6. Funder DC, Ozer DJ. Evaluating effect size in psychological research: Sense and nonsense. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science.* 2019;2:156-168. doi: 10.1177/2515245919847202.
7. Harada S, Akita H, Tsubaki M, et al. Dual graph convolutional neural network for predicting chemical networks. *BMC Bioinf.* 2020;21(3):1-13. doi: 10.1186/s12859-020-3378-0.
8. Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol.* 2021;184(2):219-25. doi: 10.1111/bjd.19477.
9. Mahant S, Kumar S, Nanda S, Rao R. Microsponges for dermatological applications: Perspectives and challenges. *Asian J Pharm Sci.* 2020;15:273-291. doi: 10.1016/j.ajps.2019.05.004.
10. Najafi-Taher R, Jafarzadeh Kohneloo A, Eslami Farsani, et al. A topical gel of tea tree oil nanoemulsion containing adapalene versus adapalene marketed gel in patients with acne vulgaris: A randomized clinical trial. *Arch Dermatol Res.* 2022;314:673-679. doi: 10.1007/s00403-021-02267-2.
11. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, et al. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15033. doi: 10.1038/nrdp.2015.29.
12. Zhang X-M, Liang L, Liu L, Tang M-J. Graph neural networks and their current applications in bioinformatics. *Front Genet.* 2021;12:690049. doi: 10.3389/fgene.2021.690049.

M.E. Zapolskiy^{1,2}, M.M. Lebediuk¹, O.I. Nitochko¹, D.M. Zapolska², L.M. Tymofieieva¹

¹ Odesa National Medical University

² Clinic «Renaissance-Medical», Odesa

Analysis of factors complicating the course of acne

Acne is among the most common conditions encountered in dermatological practice. In recent decades, there has been an increase in severe, complicated forms of acne.

Objective – to analyze the factors that affect the deterioration of the clinical course of acne and stimulate the development of moderate and severe forms of acne.

Materials and methods. For 3 years (2020–2023) we monitored 95 patients aged 18 to 35 years (45 men and 50 women), suffering from moderate to severe forms of acne. Before starting treatment, all patients completed a special questionnaire developed by us and taking into account known trigger factors.

Results and discussion. Factors stimulating the transformation of mild acne into moderate and severe forms of the disease differ in groups of men and women. Among men, stress worsened the clinical course of dermatosis in 5 (11.1 %) cases, in women – in 9 (18 %). Among the factors that influenced the course of acne in women, we can distinguish the use of contraceptives 2 (4 %) and dysmenorrhea in 4 (8 %) people. 2 (4 %) patients clearly noted an improvement in the course of acne after withdrawal of contraceptives. Alcohol stimulated exacerbation of acne in 3 (6.7 %) men. Not sticking to the diet more often contributed to the exacerbation of acne in women – 9 (18 %), compared to only 6 (13.3 %) in men. A significant role in the stimulation of acne activity was played by irrational antibacterial topical therapy: 2 (4.4 %) men and 4 (8 %) women used topical drugs with clindamycin and erythromycin for a long time. There were cases of prolonged use of topical corticosteroids (for more than 3 months), which significantly worsened the clinical course of acne, in one case led to the development of steroid rosacea. 7 (14 %) women and 3 (6.7 %) men associated exacerbation of the disease with the intervention of a cosmetologist who did mechanical cleaning during the activation of acne. 5 (11.1 %) men and 3 (6 %) women were associated with worsening of the course of acne after SARS-CoV-2 infection. Also, the most common factor in acne exacerbation was self-medication: 7 (15.5 %) men and 6 (12 %) women. Some patients were unable to isolate any of the known trigger factors of acne: 9 (20 %) men, 3 (6 %) women.

Conclusions. The study made it possible to identify a number of factors that affect the severity of the clinical course of acne. The most common triggers were psycho-emotional stress (18.0 % of women and 11.1 % of men), diet disorders (18 % of women and 13.3 % of men), self-treatment (15.5 % of men and 12 % of women), the COVID-19 pandemic (11.1 % of men and 6.0% of women), the intervention of cosmetologists with irrational aesthetic procedures (6.7 % of men and 14.0 % of women). Thus, the identified trigger factors of acne have gender, nutritional, behavioral characteristics, which requires further study and development of algorithms for their elimination and correction.

Keywords: acne, trigger factors, topical corticosteroids, COVID-19, steroid rosacea, gram-negative acne, postacne.

Дані про авторів:

Запольський Максим Едуардович, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0002-3896-5030>

65006, м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 5

E-mail: maksimz@3g.ua

Лебедюк Михайло Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0001-5674-0196>

E-mail: ldipp90@ukr.net

Ніточко Олег Іванович, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0001-8010-8254>

E-mail: nitochko@gmail.com

Запольська Діана Максимівна, лікар-дерматовенеролог

<https://orcid.org/0000-0002-5721-6836>

E-mail: untouched_dian04ka@bigmir.net

Тимофєєва Людмила Миколаївна, асист. кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0002-8708-9460>

E-mail: timofeevaln1972@ukr.net



Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерство охорони здоров'я України
ВГО «Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів»



ЗАПРОШЕННЯ

до участі у науково-практичній конференції з міжнародною участю

Наукова та практична дерматовенерологія в умовах воєнного стану в Україні

(8—9 листопада 2023 р., м. Київ)

Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «**Наукова та практична дерматовенерологія в умовах воєнного стану в Україні**», яка відбудеться у м. Києві 8—9 листопада. Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій БПР на 2023 рік.

Співorganizаторами конференції є Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (кафедра дерматології та венерології з курсом косметології) та ВГО «Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів». Офіційним провайдером конференції виступає Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Враховуючи воєнний стан в Україні, робота конференції планується у змішаному форматі (онлайн, офлайн) з одночасною онлайн-трансляцією в мережі Інтернет.

Реєстрація учасників для подальшої персональної розсилки сертифікатів відбувається за електронною адресою: yuriy@eventiq.com.ua

Посилання на реєстрацію: <https://www.eventiq.com.ua/derma08112023/>

Реєстрація вже працює.

Головний інформаційний спонсор заходу —
«Український журнал дерматології, венерології, косметології»

ЛЕСИЛ® – ПОДВІЙНИЙ ЗАХИСТ ГЕПАТОЦИТІВ¹

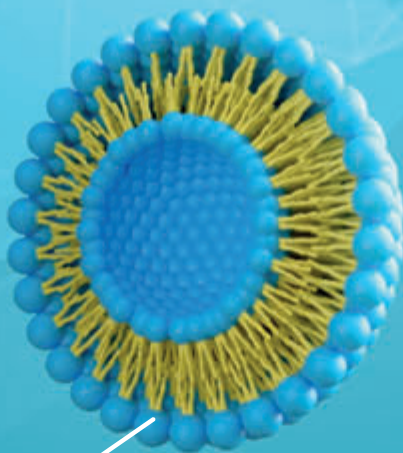
LESiL®

ЛЕСИЛ®



СИЛІМАРИН

знімає запалення, стабілізує клітинні мембрани та нормалізує функції гепатоцитів¹



ФОСФОЛІПІДИ

є провідниками силімарину до гепатоциту і відновлюють його клітинну мембрану¹

1. С.М. Ткач «Ефективність та безпека комбінованої гепатопротекції при хронічних токсичних ураженнях печінки»/Здоров'я України. №17(462)/Вересень 2019 р.
Витяг з маркування дієтичної добавки «ЛЕСИЛ®/LESiL®». Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: запатентований дериват розторопші (Silybum marianum) SILIPHOS® (силібінін – (42,77 – 52,27) мг, соєві фосфоліпіди - до 86,4 мг, у тому числі фосфатидилхоліну - до 25,92 мг) - 144 мг. **Рекомендації щодо застосування:** ЛЕСИЛ® (фітосомний комплекс SILIPHOS®) рекомендований як додаткове джерело силібініну, фосфоліпідів, фосфатидилхоліну з метою нормалізації функціонального стану гепатобілярної системи: підвищення стійкості печінки до дії негативних чинників довкілля, відновлення паренхіми печінки та її фізіологічних функцій, у тому числі при ризику розвитку уражень печінки внаслідок дії токсичних речовин (зокрема алкоголь, токсичні елементи, лікарські засоби та інші), хронічних запальних захворювань і цирозу печінки, після перенесеного інфекційного і токсичного гепатитів. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим та дітям віком від 12 років та старше по 1 - 2 капсули 1 - 2 рази на добу. Капсули приймають після прийому їжі, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю питної води. Рекомендований курс застосування – 3 місяці. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. ЛЕСИЛ® не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, гострі отруєння різної етіології, вагітність та період лактації. ТУ У 10.8-34414427-014:2017.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях), ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки «ЛЕСИЛ®/LESiL®» інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням дієтичної добавки «ЛЕСИЛ®/LESiL®», згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування. ©2023 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено до розповсюдження: вересень 2023 р. Матеріал придатний до: 30.09.2025 р. Зображення упаковки відповідає зареєстрованій упаковці.

PRO PHARMA

К.М. Хобзей^{1,2}, В.М. Білоног²¹Київський медичний університет²Медичний центр «Хобзей Клінік», Київ

Псоріаз та метаболічно-асоційована хвороба печінки. Обґрунтування гепатотропної терапії у комплексній терапії пацієнтів із псоріазом

Псоріаз — це хронічне, рецидивуюче, імунно-опосередковане запальне захворювання шкіри, яке характеризується підвищеним ризиком низки коморбідностей, зокрема таких як метаболічний синдром, цукровий 2 типу, метаболічно-асоційована хвороба печінки (MAFLD). Вплив системного запалення та інсулінорезистентності погіршує стан печінки, а порушення печінки негативно впливає на перебіг псоріатичної хвороби.

У нашому дослідженні ми вивчали вплив додаткового до місцевої терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) застосування стандартного гепатопротектора силімарину та сучасного фітосомального комплексу силібініну в поєднанні з фосфоліпідами сої. Функціональний стан печінки визначався на основі індексу фіброзу печінки (NAFLD Fibrosis Score), а динаміку показників псоріатичного ураження шкіри відстежували з допомогою індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI).

У дослідження було включено 60 пацієнтів, яких розподілено на 3 групи: усі пацієнти застосовували стандартну місцеву монотерапію топічним ГКС (мометазону фураат, препарат «Елоком[®]») протягом 9 тиж. Паралельно пацієнти із другої групи отримували класичний препарат силімарину, а пацієнти третьої групи — сучасний фітосомальний комплекс силібініну в поєднанні з фосфоліпідами сої (препарат «Лесил[®]»).

Результати нашого дослідження продемонстрували, що застосування комплексного препарату силібініну в поєднанні з фосфоліпідами продемонструвало кращу динаміку показників функції печінки в порівнянні зі звичайним препаратом силімарину. Також ми спостерігали найкращі результати регресу псоріатичних висипів за динамікою індексу PASI саме у цій групі.

Отримані результати доводять, що корекція порушень печінки у пацієнтів із псоріазом не тільки позитивно впливатиме на їхній метаболічний фон та стан організму в цілому, але також сприятиме підвищенню ефективності лікування дерматозу.

Ключові слова

Псоріаз, метаболічно-асоційована хвороба печінки, індекс фіброзу печінки, силібінін, фосфоліпіди сої.

Псоріаз — це хронічне, рецидивне, імунноопосередковане запальне захворювання шкіри, що має характерні клінічні прояви у вигляді еритематозно-сквамозного висипу, в основі якого лежить гіперпроліферація епідермісу на тлі порушення імунної регуляції проліферації та диференціації кератиноцитів. Для дерматозу характерна стадійність, а також такі коморбідності, як ураження суглобів (псоріатичний

артрит), метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП).

Систематичний огляд епідеміологічних показників щодо псоріазу в різних країнах світу за 2020 р. показав, що його поширеність варіювала від 0,14 % (95 % ДІ 0,05–0,40 %) у Східній Азії до 1,99 % (від 0,64 до 6,60 %) в Австралії. Цей показник також був високим у Західній Європі

(1,92 %; 1,07–3,46 %), Центральній Європі (1,83 %; 0,62– 5,32 %), Північній Америці (1,50 %; 0,63–3,60 %) і високою – в Латинській Америці (1,10 %; 0,36–2,96 %), рис. 1 [27].

Останніми роками відмічено підвищення захворюваності на псоріаз, а також ріст частоти толерантних до терапії форм дерматозу, що визначає не тільки медичну, а й соціальну значущість проблеми [33]. Ключову роль у розвитку псоріазу відіграють різноманітні імунopatологічні зрушення в організмі хворих. Разом з тим різні імунні та неімунні процеси відбуваються як у патологічно зміненій шкірі, так і в різних органах та системах, завдяки чому в науковій літературі часто вживають термін «псоріатична хвороба», що підкреслює системність та поліорганність псоріазу [35].

У дослідження типу випадок-контроль P. Gi-sondi та співавт. включили 130 пацієнтів із поширеним папуло-бляшковим псоріазом та 260 здорових осіб контрольної групи, відповідних за віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ). Частота НАЖДП була значно вищою у пацієнтів із псоріазом, ніж в осіб контрольної групи (47 проти 28 %; $p < 0,0001$). Пацієнти із псоріазом та НАЖДП ($n = 61$) з більшою ймовірністю мали метаболічний синдром і більш високі концентрації С-реактивного білка в сироватці крові та тяжчий перебіг псоріазу (відповідно до індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI) $14,2 \pm 12,6$ проти $9,6 \pm 7,4$; $p < 0,01$), ніж особи тільки з псоріазом ($n = 69$). У підгрупі пацієнтів із псоріазом ($n = 43$) хворі з НАЖДП ($n = 21$) також мали значно вищі рівні інтерлейкіну-6 і більш низькі рівні адипонектину в сироватці крові. Примітно, що за даними багатовимірного ретроспективного аналізу НАЖДП була пов'язана з більш високим показником PASI незалежно від віку, статі, індексу маси тіла, тривалості псоріазу та вживання алкоголю [16].

У 2002 р. в звіті Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) на підставі даних єдиної тематичної конференції було заявлено, що термін «НАЖДП» викликає досить багато запитань, тому було запропоновано альтернативну номенклатуру – «метаболічний стеатогепатит». Завданнями міжнародного консорціуму групи експертів були інтеграція сучасних уявлень про гетерогенність стану пацієнтів, що позначається аббревіатурою НАЖДП, і створення нової дефініції, яка буде більш точно відображати патогенез і допоможе в стратифікації пацієнтів для подальшого ведення [26].

Експерти дійшли єдиного висновку, що аббревіатура НАЖДП вже не відображає суті цього



Рис. 1. Поширеність діагностованого лікарем псоріазу (%) в країнах світу серед дорослих (27)

захворювання [22]. Як більш підходящий і всеосяжний, що інтегрує метаболічні зміни, асоційовані з жировою хворобою печінки, запропоновано термін «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» [2].

У 2020 р. міжнародна консенсусна група експертів після застосування розробленого методу Delphi дійшла консенсусу щодо того, щоб замінити термін «неалкогольна жирова дистрофія печінки» (Non-alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) на «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD) [13]. Хронологія основних пропозицій щодо перегляду номенклатури жирової хвороби печінки схематично зображена на рис. 2.

Експерти запропонували нове практичне і клінічно обґрунтоване визначення МАЖХП (MAFLD), яке включає чіткі та суттєві критерії діагнозу, засновані на виявленні стеатозу за допомогою одного із методів (візуалізація, біомаркери крові або дані гістологічного дослідження) за наявності одного з трьох критеріїв: надмірна маса тіла або ожиріння, наявність цукрового діабету 2-го типу та метаболічні відхилення [24].

У Сполучених Штатах Америки і в країнах Європи неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) нині посідає перше місце серед найпоширеніших хронічних захворювань печінки, уражаючи 17–46 % загальної світової популяції і найчастіше зумовлює хронічне безсимптомне підвищення активності печінкових ферментів [34].

НАЖХП включає два різних за патоморфологічними ознаками та прогнозом стани: неалкогольний стеатоз печінки (non-alcoholic fatty liver – NAFL) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який по суті є активною формою НАЖХП. Виокремлюють такі форми НАСГ: ранній НАСГ, коли фіброз відсутній або м'який (F0–F1), фіброз печінки (F2–F3), цироз (F4) і гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [14].



Рис. 2. Хронологія основних пропозицій щодо перегляду номенклатури жирової хвороби печінки (15)

Останніми роками запропоновано низку неінвазивних клініко-лабораторних тестів для виявлення стеатозу печінки. Фіброз — найважливіший прогностичний фактор НАЖХП, оскільки корелює зі смертністю, спричиненою захворюванням печінки [25]. Саме тому в науковій спільноті світу багато уваги приділяють вивченню неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки з використанням як клініко-лабораторних, так і інструментальних методів досліджень. Для використання в рутинній практиці запропоновано кілька індексів для кількісної оцінки фіброзу в пацієнтів із НАЖХП, заснованих на простих клінічних і лабораторних показниках. Результати дослідження, проведеного 2010 р., показали, що з використанням найпростішого із цих маркерів — співвідношення аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази (АСТ/АЛТ) < 0,8 для виключення вираженого фіброзу печінки — можна було уникнути біопсії печінки у 69 % пацієнтів, а 93 % випадків були правильно класифіковані [9].

На підставі результатів клінічних, біохімічних та візуалізаційних методів дослідження неможливо достеменно розрізнити НАСГ від стеатозу печінки. За таких умов корисними є біомаркери. Поєднання еластографії та сироваткових біомаркерів більш інформативне для оцінювання наявності та вираженості фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, ніж застосування цих методів окремо [28].

Згідно з рекомендаціями EASL-EASD-EASO (B2) в разі, якщо методи візуалізації діагностики недоступні, можна використовувати індекси предикативної діагностики стеатозу, засновані на лабораторних показниках [24]. Нещодавно був розроблений простий неінвазивний інструмент

для оцінки фіброзу печінки — NAFLD Fibrosis Score (індекс фіброзу печінки). Ця нова система оцінки фіброзу НАЖХП (NAFLD) є сукупною оцінкою віку, гіперглікемії, індексу маси тіла, кількості тромбоцитів, рівня альбуміну, співвідношення АСТ/АЛТ та дає можливість самостійно виявляти пацієнтів з НАЖХП із вираженим фіброзом і без такого за первинного діагнозу НАЖХП [28]. Відповідно до даних щодо поширеності НАЖХП у різних вікових групах частота захворювань зростає до 50 років і досягає піку в період 50–59 років. Найбільш поширеними факторами ризику НАЖХП є дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія та інсулінорезистентність [24].

Якщо говорити в цілому про патологію печінки, то необхідно розуміти, що будь-яке погіршення її функціональної ефективності негативно позначається на стані інших органів та систем, і навпаки, багато захворювань органів та систем так чи інакше відображаються на функціональному стані печінки. З огляду на тісний зв'язок метаболічного синдрому як із псоріазом [17, 31], так і з НАЖХП не дивно, що ці два захворювання можуть співіснувати у однієї тієї самої людини [20].

До основних синдромів пошкодження гепатобілярної системи при псоріазі відносять: цитоліз, холестаза, гепатоклітинну недостатність, а також імунні порушення. Для цитолітичного синдрому характерними є порушення цілісності мембран гепатоцитів, виділення внутрішньоклітинного вмісту в міжклітинний простір та кров, а також підвищення активності печінкових індикаторних ферментів. Синдром холестази опосередкований порушенням цитоскелета гепатоцитів, зникненням мікроворсинок на апікальній частині гепатоцита, зниженням скоротливості каналікуляр-

ної мембрани, зворотним током жовчі в синусоїди, підвищенням активності лужної фосфатази, фосфоліпідів та жовчних кислот, гіперхолестеринемією, гіпербілірубінемією [7].

З огляду на те, що системне запалення, яке виникає при псоріазі, супроводжується посиленим виділенням прозапальних цитокінів (зокрема IL-6, IL-17, TNF- α), які локально надмірно продукуються лімфоцитами та кератиноцитами в ураженій шкірі хворих на псоріаз і можуть спричинити розвиток системної інсулінорезистентності, у пацієнтів із псоріазом та інсулінорезистентністю існує додатковий чинник підвищеного ризику розвитку НАЖХП [29]. Безсумнівно, розширена та запалена дисфункціональна висцеральна жирова тканина відіграє ключову роль у розвитку інсулінорезистентності, хронічного запалення та НАЖХП, ймовірно, завдяки секретії багатьох факторів, таких як збільшення вивільнення неетерифікованих жирних кислот, підвищення виробництва гормонів та прозапальних адипоцитокінів (включно з TNF- α , IL-6, лептином, вісфатином та резистином), а також зниження вироблення адипонектину [10, 18, 21, 30].

На сьогодні накопичені дані свідчать, що НАЖХП і, зокрема, її некрозапальна та прогресивна форми можуть поглиблювати інсулінорезистентність, пропорційно індукуючи атерогенну дисліпідемію та вивільняючи безліч прозапальних, прокоагулянтних та прооксидантних медіаторів (наприклад, С-реактивний білок, ІЛ-6, фібриноген, інгібітор активатора плазміногена-1, трансформуючий фактор росту- β), які відіграють важливу роль у патофізіології псоріазу, індукуючи запальний процес в шкірі та призводячи до збільшення проліферації кератиноцитів, посилення сполучення та активації різних молекул судинної адгезії [11, 32]. Отже, такий різноманітний та різноплановий спектр гепатоцелюлярної патології при псоріазі визначає вибір лікарських засобів, які повинні мати широкий спектр ефективності та бути безпечними щодо впливу на клітини печінки. Критеріями ефективності препаратів цієї групи є зниження клініко-біохімічної активності та інтенсивності запальних змін печінкової тканини та холестазу і зменшення вираженості процесів фіброгенезу [19].

Одним з найпоширеніших лікарських засобів, який підвищує функціональну здатність клітин печінки, зв'язує вільні радикали, пригнічує перекисне окиснення ліпідів та попереджає передчасне руйнування мембран гепатоцитів, є силімарин. Силімарин — це складна система, що складається з чотирьох ізомерів: флаволігнану силібіну, ізосилібіну, силідіаніну, силікрістину (рис. 3) [12].

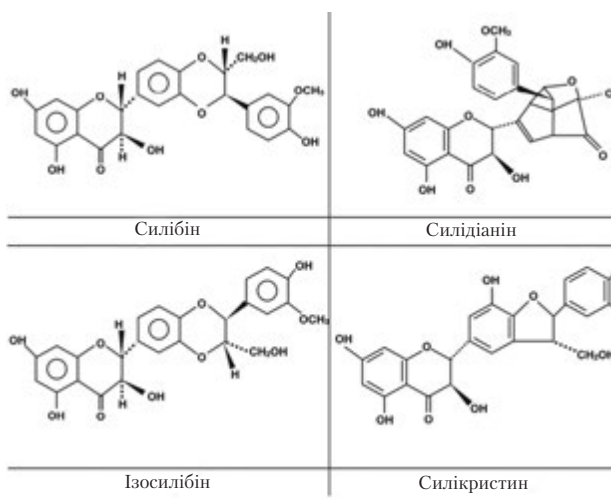


Рис. 3. Структура силімарину (12)

Комплекс флавоноїдів метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроною та сірчаною кислотами, не впливаючи на мікросомальну систему окиснення, тому сумісне використання з іншими лікарськими засобами не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів. Механізм гепатопротекторної дії силімарину зумовлений мембраностабілізуючим ефектом. Так, наприклад, у разі пошкодження клітин печінки відбувається вивільнення вільних радикалів, що порушують мітохондрії гепатоцитів. Порушення процесів окисного фосфорилування в мітохондріях супроводжується розвитком енергетичного дефіциту та апоптозом клітин. Надлишок продуктів перекисного окиснення відіграє важливу роль у фіброгенезі, активуючи зірчасті клітини печінки та посилюючи продукцію неклітинного матриксу. Силімарин має фенольну структуру, завдяки чому взаємодіє з активними формами кисню та вільними радикалами в печінці, конвертуючи їх в менш агресивні форми. Крім того, він стимулює продукцію глутатіонредуктази та супероксиддисмутази, які попереджують деградацію гепатоцитів. Протизапальна дія силімарину реалізується за рахунок зменшення пригнічення ключового регулятора запалення ядерного фактора NF- κ B, синтезу прозапального лейкотрієна В4 у купферових клітинах, пригнічення механізму міграції нейтрофілів та синтезу простагландинів, зменшення проникної здатності мембран і зниження рівня печінкових трансфераз [4, 8].

Силімарин стимулює активність ферменту колагенази, яка розщеплює компоненти сполучної тканини, знижуючи нагромадження колагену. Силімарин *in vitro* блокує проліферацію купферових клітин, знижує виділення трансформованого фактора росту β і продукцію цитоксичних лімфоцитів CD8⁺ та γ -глобулінів [1, 6].

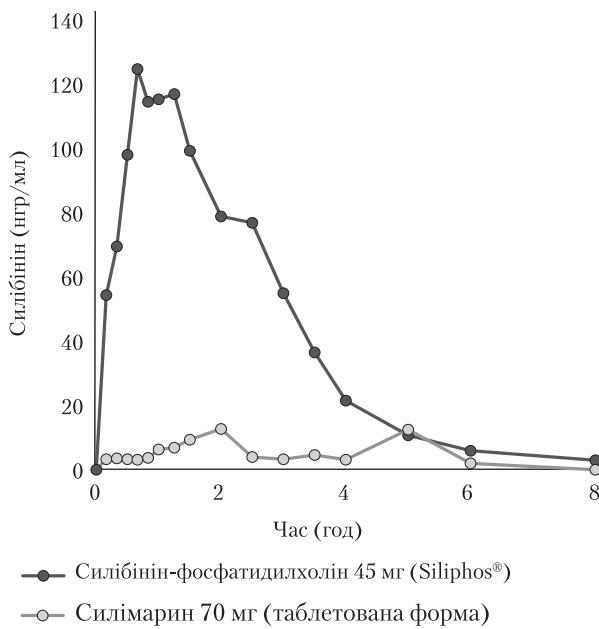


Рис. 4. Порівняння біодоступності силібінін-фосфатидилхолінового комплексу та звичайних форм силімарину (23)

Середні концентрації силібініну у плазмі 23 добровольців після перорального прийому 45 мг силібінін-фосфатидилхолінового комплексу у м'яких желатинових капсулах маслянистого середовища або 70 мг звичайних таблеток силімарину. Пікові концентрації силібініну у плазмі становили 207,1 нг/л для силібінін-фосфатидилхолінового комплексу та 12,6 нг/л для таблеток силімарину. Усі фармакокінетичні параметри суттєво відрізнялися між препаратами ($p < 0,0001$).

Клітинні мембрани гепатоцитів, як й інших клітин організму, мають типову будову і в середньому на 2/3 складаються з фосfolіпідів. Крім структурної функції, фосfolіпіді беруть участь у процесах молекулярного транспорту, поділу та диференціювання клітини, стимулюють активність різних ферментних систем, відновлюють структуру та функції клітинної мембрани і забезпечують гальмування процесу деструкції клітин, відновлюють літичність мембран гепатоцитів, тому їхнє використання при захворюваннях печінки є патогенетично обґрунтованим [3].

Сучасні тенденції у фармакології в сфері гепатології реалізуються у розробці комплексних препаратів, які містять у своєму складі кілька гепатопротекторних компонентів (рослинний та фосfolіпідний), вміщені у фітосоми. Ці структури значно покращують біодоступність препарату, підвищуючи його всмоктуваність та діючи більш націлено саме на гепатоцити. Представником цієї групи є препарат «Лесил®»/Lesil® — запатентований дериват розторопші (*Silybum marianum*) Siliphos®, до складу якого входить силібінін у поєднанні з фосfolіпідами сої [3].

Особливістю препарату є те, що його активні компоненти створюють інноваційні структури

для доставки рослинних компонентів у таргетні органи — фітосоми. У цих структурах водорозчинні рослинні компоненти вступають в реакцію з фосfolіпідами; після досягнення рівноваги між гідрофільними і гідрофобними радикалами збільшується здатність до подолання ліпідного шару клітинних мембран і розчинення у рідині травного тракту [3].

Особливий інтерес становлять фітосоми із флавоноїдами завдяки широкому спектру фармакологічної активності цих з'єднань. У фітосомі активна речовина долає епітеліальний бар'єр і запобігає руйнуванню фітокомпонентів під дією травних ферментів і кишкових бактерій. Це сприяє поліпшенню терапевтичної ефективності, а дози, які необхідні для досягнення бажаного ефекту, можуть бути зниженими [5].

Висока біодоступність препарату «Лесил®» доведена в проспективному, збалансованому, сліпому, однодозовому, двосторонньому перехресному дослідженні. Пікова концентрація силібініну в плазмі крові досягається вже в перші години прийому силібінін-фосфатидилхолінового комплексу. Біодоступність силібінін-фосфатидилхолінового комплексу в м'яких гелевих капсулах із маслянистим середовищем у 9,6 разу вища за таку стандартних таблетованих форм силімарину (рис. 4) [23].

Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених вивченню впливу гепатопротекторів на різні механізми патогенезу гепатопатій при псоріазі, дані про всебічну клінічну та лабораторну оцінку впливу цих препаратів на псоріатичний процес неоднозначні. Встановлення доцільності застосування гепатопротекторів при псоріазі є предметом наукових дискусій, а вибір і схеми застосування конкретного препарату, а також критерії оцінювання його впливу на лікувальний процес можуть викликати певні труднощі [8].

Мета роботи — порівняти ефективність стандартної монотерапії псоріазу топічним глюкокортикостероїдом (ГКС) (мометазону фураат 0,1% — «Елоком®») та комбінованим застосуванням зі стандартним препаратом силімарину і комплексним фітосомальним гепатопротектором (препарат силібініну в поєднанні з фосfolіпідами сої (Siliphos®) — «Лесил®»).

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 60 пацієнтів (33 чоловіків та 27 жінок) з діагнозом «Псоріаз середньотяжкий поширений папуло-бляшковий у фазі прогресування». Вік пацієнтів варіював від 29 до 61 року; тривалість захворювання становила від 1,5 року до 15 років. Тривалість останнього рецидиву в 5 пацієнтів не перевищувала 2 міс, у

2 — становила 2 міс, у 15 — була не більше 3 міс. У всіх хворих патологічний процес був у фазі прогресування. Обстежених розділили на три клінічні групи за основними аналогічними параметрами (вік, стать, клінічні показники) і призначали:

- 20 пацієнтам першої групи — монотерапію препаратом «Елоком®» крем (мометазону фураат 0,1 % крем) один раз на день тонким шаром протягом 9 тиж;
- 20 пацієнтам другої групи — комбіновану терапію препаратом «Елоком®» крем один раз на день та по 2 капсули силімарину в дозі 90 мг на день упродовж 9 тиж;
- 20 пацієнтам третьої групи — комбіновану терапію препаратом «Елоком®» крем один раз на день та по 2 капсули «Лесил®» на день протягом 9 тиж.

Критерії включення в дослідження: наявність встановленого діагнозу псоріазу із середньотяжким/тяжким перебігом; фаза прогресування дерматозу; підписана пацієнтом інформована згода на участь у дослідженні; вік старше 18 років.

Критерії виключення: системна/внутрішньовогнищева терапія ГКС (менше 3 міс до моменту включення); місцева терапія ГКС (менше 1 міс до моменту включення); терапія гепатопротекторами за 2 міс до включення у дослідження; наявність протипоказань до застосування досліджуваних препаратів; період вагітності і годування груддю; індивідуальна непереносність препаратів у анамнезі; вік до 18 років.

Усім пацієнтам після включення в дослідження та через 9 тиж проведено такі дослідження з визначенням рівня: АЛТ, АСТ, альбуміну, тромбоцитів, холестерину.

Також вимірювали масу тіла, зріст, розраховували ІМТ та індекс фіброзу печінки NAFLD (fibrosis score). Для об'єктивізації оцінки тяжкості перебігу псоріазу визначали індекс площі та тяжкості псоріазу (Psoriatic Area and Severity Index — PASI) за загальноприйнятою формулою, де враховували площу ураження шкіри та інтенсивність основних клінічних проявів, таких як еритема, інфільтрація та лущення. Також враховували терміни початку ремісії.

Мінімальне значення PASI становить 0, максимальне — 72. Псоріаз вважають легким, якщо значення PASI становить менше 10, відповідно критерієм середньтяжкого/тяжкого псоріазу є показник PASI понад 10.

Зниження PASI на 75 % і більше вважають значним клінічним, на 50—75 % — помірним, до 50 % — незначним поліпшенням.

Для оцінки стану печінки використовували Індекс фіброзу NAFLD, що дає змогу виявити виражений фіброз печінки ($\geq F3$). Його з упев-

неністю можна застосовувати для стратифікації ризику виникнення серйозного захворювання. Формула для розрахунку:

$$\text{NAFLD} = -1,675 + 0,037 \cdot \text{вік (роки)} + 0,094 \times \text{ІМТ (кг/м}^2) + 1,13 \cdot \text{порушена толерантність до глюкози або ЦД (так = 1, ні = 0)} + 0,99 \cdot \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \cdot \text{тромбоцити (10}^9/\text{л)} - 0,66 \cdot \text{альбумін (г/дл)}.$$

Показник $< -1,455$ із 90 % чутливістю і 60 % специфічністю виключає виражений фіброз (F0—F2), а показник $> 0,676$ із 67 % чутливістю і 97 % специфічністю вказує на наявність вираженого фіброзу (F3—F4).

Динамічну ефективність проведеної терапії оцінювали об'єктивно під час огляду та за допомогою фотофіксації на апараті FotoFinder Medicam 1000 кожних 3 тиж.

Після підписання інформованої згоди та успішного закінчення процедур скринінгу з метою мінімізації суб'єктивності і систематичних помилок учасників дослідження випадково рандомізували в одну з трьох груп. Аналіз показників проводили за допомогою статистичного програмного пакета MedCalc software версії 19.3.

Показники аналізували після перевірки розподілу рядів на нормальність за допомогою тесту Колмогорова—Смирнова, порівняння середніх двох незалежних вибірок — за критерієм Стьюдента. Кількісні змінні представлені у вигляді середніх значень ($M \pm$) та середньоквадратичних відхилень (SD).

Результати та обговорення

У групи досліджень ми включили майже рівну (33 : 27) кількість чоловіків та жінок (статистично незначуще) віком від 29 до 60 років. Згідно з показниками ІМТ до лікування у всіх трьох групах 40 % пацієнтів мали нормальну масу тіла (ІМТ 18,5—25 кг/м²), 40 % — надмірну (ІМТ 26—30 кг/м²) та 20 % — ожиріння I ступеня (ІМТ 31—35 кг/м²). Ожиріння II і III ступеня в жодній з груп не спостерігали.

Згідно з ІМТ серед пацієнтів другої групи після лікування 40 % мали нормальну масу тіла, 45 % — надмірну та 15 % — ожиріння I ступеня. В третій групі показники були статистично кращими: 45, 35 та 20 % відповідно. Певне зменшення маси тіла та відповідно зниження ІМТ у пацієнтів другої та третьої груп під час дослідження скоріш за все має комплексний характер і не може бути пов'язаним виключно з проведенням у них гепатотропної терапії. Вірогідно, певною мірою зменшення маси тіла можна пов'язати з корекцією харчування пацієнтами на тлі повернення уваги до проблем зі здоров'ям після включення у дослідження та дообстеження.

Показники загального холестерину та альбуміну до та після лікування залишалися практично незмінними в першій групі. Так, середнє значення холестерину до лікування становило $(5,2 \pm 0,56)$ ммоль/л, після лікування — $(5,24 \pm 0,60)$ ммоль/л. У другій та третій групах показник холестерину знизився. Так, у другій групі до лікування він становив $(5,43 \pm 0,44)$ ммоль/л, після лікування — $(4,78 \pm 0,42)$ ммоль/л. У третій групі показник знизився з $(5,25 \pm 0,70)$ до $(4,3 \pm 0,76)$ ммоль/л.

Біохімічне дослідження крові до лікування показало підвищення рівня печінкових ферментів АСТ та АЛТ: АСТ становила $(49,25 \pm 4,53)$ МО/л у першій групі, $(48,4 \pm 5,3)$ МО/л — у другій, $(40,5 \pm 6,04)$ МО/л — у третій за норми ≤ 37 МО/л; АЛТ — $(40,6 \pm 4,5)$ МО/л — у першій групі, $(43,5 \pm 6,9)$ МО/л — у другій, $(44,5 \pm 6,9)$ МО/л — у третій за норми ≤ 41 МО/л.

У процесі дослідження ми встановили, що у пацієнтів першої групи показники печінкових ферментів дещо знизились: АСТ — до $(45,2 \pm 5,8)$ МО/л (-8%), АЛТ — до $(32,9 \pm 1,4)$ МО/л (-20%). У другій групі рівень АСТ знизився на 8 МО/л (-16%) — до $(40,5 \pm 6,04)$ МО/л, а АЛТ — до $(34,5 \pm 6,9)$ МО/л (-20%) та досяг нормальних значень. У третій групі, яка використовувала комбінований препарат «Лесил[®]», рівень АСТ знизився в середньому на 25% і досяг $(30,5 \pm 5,1)$ МО/л (рис. 5).

Показник фіброзу NAFLD до лікування у 30% пацієнтів першої групи був вищим за $-1,455$, але нижчим за $0,676$, що означає так звану сіру зону, тобто ймовірність фіброзу печінки має середнє значення (F0–F2 NAFLD score). У 70% пацієнтів індекс був нижчим за $-1,455$, що вказує на відсутність фіброзу печінки, середній показник у першій групі до лікування становив $-1,637 \pm 0,38$.

У 40% пацієнтів другої групи показник NAFLD був вище $-1,455$, але нижче $0,676$, тобто ймовірність фіброзу печінки мала середні значення (F0–F2 NAFLD score), у 60% обстежених індекс був нижчим за $-1,455$, що вказує на відсутність фіброзу печінки. Середній показник у другій групі до лікування становив $-1,529 \pm 0,53$.

У 25% пацієнтів третьої групи показник NAFLD був вище $-1,455$, але нижче $0,676$, тобто ймовірність фіброзу печінки мала середні значення (F0–F2 NAFLD score), у 75% — індекс був нижчим за $-1,455$, що вказує на відсутність фіброзу. Середній показник у третій групі до лікування становив $-1,836 \pm 0,48$.

Через 9 тиж лікування індекс NAFLD статистично значуще знизився в третій групі, що є предиктором прямого зв'язку впливу комбінованого препарату фітосомального комплексу силібініну

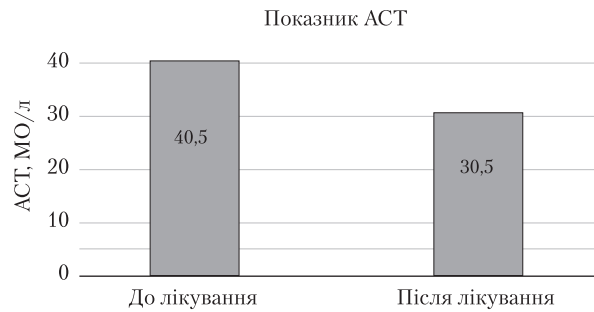


Рис. 5. Динаміка показника АСТ до та після лікування (9 тиж) препаратами «Елоком[®]» та «Лесил[®]»

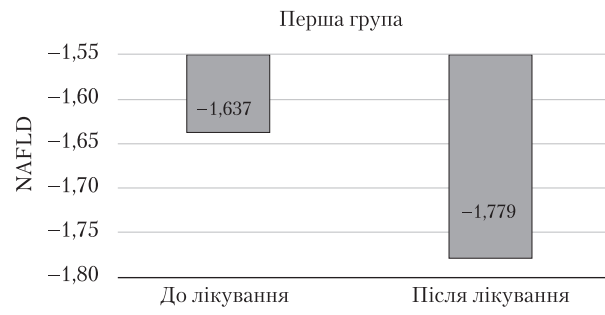


Рис. 6. Візуалізація показника NAFLD до та після лікування препаратом «Елоком[®]»

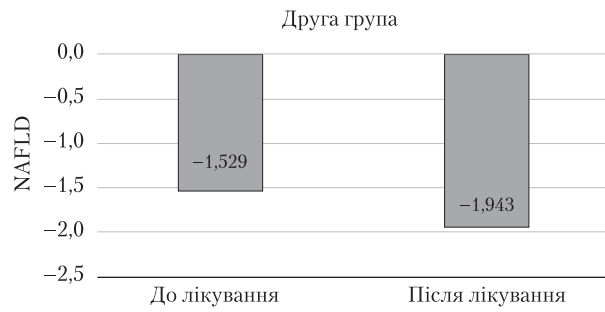


Рис. 7. Візуалізація показника NAFLD до та після лікування препаратами «Елоком[®]» та силімарин капсули

з фосфоліпідами «Лесил[®]» на показники діяльності печінки. Так, у першій групі, яка використовувала тільки місцеву терапію, показник фіброзу мало змінився: у 20% пацієнтів були середні значення ймовірності фіброзу печінки, а у 80% — ймовірність фіброзу печінки була відсутня. Середній показник становив $-1,779 \pm 0,35$ (рис. 6).

У другій групі цей показник знизився статистично значуще і становив $-1,943 \pm 0,70$ (F0) (рис. 7), у третій — мав статистично значущу динаміку і став найнижчим: $-2,101 \pm 0,57$ (F0) (рис. 8).

Ці результати свідчать про те, що у хворих на псоріаз із супутнім ураженням печінки важли-

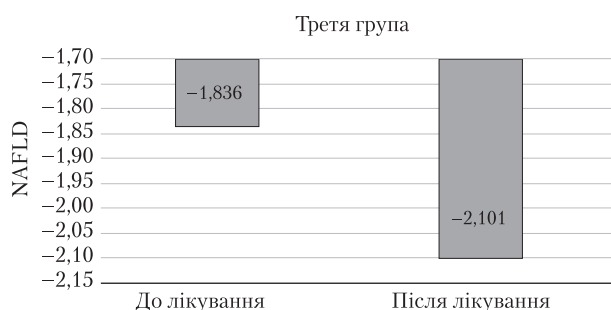


Рис. 8. Візуалізація показника NAFLD до та після лікування препаратами «Елоком®» та «Лесил®» капсули

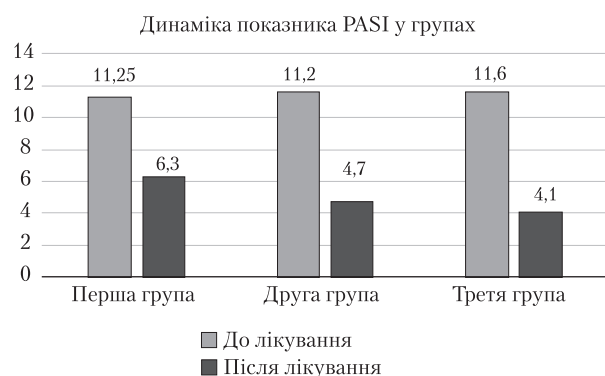


Рис. 9. Візуалізація показника PASI до та після лікування препаратами «Елоком®», «Елоком®» плюс силімарин та «Елоком®» плюс «Лесил®» капсули

Примітка. Різниця між показниками до і після лікування в кожній групі є значущою (p < 0,05).

вим є включення гепатотропної терапії до комплексу лікування, оскільки завдяки його дії ми спостерігали поліпшення предикторних показників ураження печінки (індекс NAFLD), а також зниження рівня холестерину.

У всіх трьох групах показник PASI до лікування становив $11,25 \pm 1,41$ у першій, $11,2 \pm 1,4$ – у другій, $11,6 \pm 1,34$ – у третій, що вказує на поширеність та середню тяжкість псоріатичного процесу. На 9-му тижні лікування у всіх трьох групах виявлено позитивну динаміку відповіді на лікування з боку шкіри. У першій групі він становив $6,3 \pm 1,25$ (знизився на 44 %), але в інших був статистично нижчим: у другій – $4,7 \pm 1,16$ (знизився на 58 %), у третій – $4,1 \pm 0,93$ (знизився на 64 %) (рис. 9).

Поліпшення показників ураження шкіри під час місцевої терапії кремом мометазону фурурату є очікуваним навіть за досить поширеного псоріазу. Ми спостерігали кращу динаміку показника PASI у другій і третій групах, що, ймовірно, пов'язано із додатковим проведенням гепатотропної терапії. Найбільшою мірою зниження значення PASI відзначено в третій групі, де застосовували препарат фітосомального силібініну («Лесил®») у поєднанні з фосфоліпідами, по аналогії з кращою позитивною динамікою печінкових показників, що додатково підкреслює важливість його застосування (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Клініко-біологічна характеристика пацієнтів трьох груп до лікування (0-й день)

Показник	Перша група (M ± SD)	Друга група (M ± SD)	Третя група (M ± SD)
Середній вік, року	53,4 ± 5,9	50 ± 6,8	51,2 ± 8,09
Стать, чол./жін.	11/9	10/10	12/8
ІМТ, кг/м ²	27,9 ± 4,15	27,45 ± 3,99	28,45 ± 4,25
Нормальна маса тіла (n)	8	8	8
Надлишкова маса тіла (n)	8	8	8
Ожиріння I ступеня (n)	4	4	4
Ожиріння II ступеня (n)	0	0	0
Ожиріння III ступеня (n)	0	0	0
Рівень загального холестерину, ммоль/л	5,27 ± 0,56	5,43 ± 0,44	5,25 ± 0,70
Вміст АСТ, МО/л	49,25 ± 4,53	48,4 ± 5,3	40,5 ± 6,04
Вміст АЛТ, МО/л	40,6 ± 4,5	43,5 ± 6,9	44,5 ± 6,9
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	255,1 ± 10,8	254 ± 27,3	255,6 ± 27,2
Індекс NAFLD (fibrosis score)	-1,637 ± 0,38	-1,529 ± 0,53	-1,836 ± 0,48
PASI	11,25 ± 1,41	11,2 ± 1,4	11,6 ± 1,34
Рівень альбуміну, г/л	37,2 ± 1,57	36,3 ± 3,7	39,1 ± 2,6

Таблиця 2. Клініко-біологічна характеристика пацієнтів трьох груп після лікування (9-й тиждень)

Показник	Перша група (M ± SD)	Друга група (M ± SD)	Третя група (M ± SD)
Середній вік, року	53,4 ± 5,9	50 ± 6,8	51,2 ± 8,09
Стать, чол./жін.	11/9	10/10	12/8
ІМТ, кг/м ²	27,8 ± 3,98	27,25 ± 3,9	28,25 ± 4,06
Нормальна маса тіла (n)	8	8	9
Надлишкова маса тіла (n)	8	9	7
Ожиріння I ступеня (n)	4	3	4
Ожиріння II ступеня (n)	0	0	0
Ожиріння III ступеня (n)	0	0	0
Рівень загального холестерину, ммоль/л	5,24 ± 0,60	4,78 ± 0,42**	4,3 ± 0,76
Вміст АСТ, МО/л	45,2 ± 5,8**	40,5 ± 6,04*	33,0 ± 5,1*
Вміст АЛТ, МО/л	32,9 ± 1,4**	34,5 ± 6,9*	27,0 ± 4,5*
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	260 ± 11,1	255,6 ± 27,2	268,6 ± 19,4
Індекс NAFLD (fibrosis score)	-1,779 ± 0,35**	-1,943 ± 0,70**	-2,101 ± 0,57*
PASI	6,3 ± 1,25*	4,7 ± 1,16*	4,1 ± 0,93*
Рівень альбуміну, г/л	37,7 ± 2,1	38,3 ± 3,5	41,7 ± 2,3

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01.

Висновки

Результати нашого дослідження демонструють важливість моніторингу пацієнтів із псоріазом з метою виявлення ураження печінки та метаболічних порушень, а також необхідність їхньої корекції паралельно із лікуванням шкірних проявів дерматозу. Враховуючи хронічну природу псоріазу, його тісний патогенетичний зв'язок і клінічне поєднання із метаболічним синдромом та метаболізм-асоційованою хворобою печінки, важливим аспектом менеджменту псоріазу в пацієнтів із такими супутніми порушеннями є скринінг з метою виявлення ранніх проявів цих станів та відповідно їхньої корекцію.

Застосування комплексного препарату фітосомального силібініну («Лесил®») у поєднанні з фосфоліпідами додатково до стандартної місцевої терапії псоріазу продемонструвало кращу динаміку показників функції печінки порівняно з такою за використання звичайного препарату силімарину. Результати регресу псоріатичних висипів за динамікою PASI теж були найкращими саме у цій групі (p < 0,05).

Корекція порушень печінки у пацієнтів із псоріазом не тільки позитивно впливає на їхній метаболічний фон та стан організму в цілому, а й сприяє підвищенню ефективності лікування дерматозу.

Список літератури

1. Бутов ЮС, Архипенко АА, Суколина ОГ и др. Роль оксида азота в нормальной физиологии организма при псориазе. Рос журн кожных и венерических болезней. 2005;3:4-28.
2. Винницкая ЕВ, Сандлер ЮГ, Бордин ДС. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(24):54-63.
3. Голчук ЕН. Терапевтическая поддержка гепатобилиарной системы в практике акушера-гинеколога. Здоров'я жінки. 2017;10(126):79-82. doi: 10.15574/HW.2017.126.79.
4. Дюдюн АД и др. Комплексное лечение больных псориазом с применением препарата «Карсил® Форте». Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2009;1-2(12):245-250. https://repo.dma.dp.ua/2047/1/30_Dyudyun_45.pdf.
5. Жилкина ВЮ. Фитосомы — инновационная технология доставки растительных компонентов. Успехи современного естествознания. 2015;11(1):31-34.
6. Загртдинова РМ, Филимонов МА, Трусков ВВ и др. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции. Вестн дерматол и венерол. 2006;3:14-16.
7. Милов ВЕ, Дмитрикова ТЛ, Мартынюк ГВ и др. Эффективность гепатопротекторов в комплексной тера-

- пии больных псориазом. Вестн. современной клинической медицины. 2018;11(4):51-57. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-gepatoprotektorov-v-kompleksnoy-terapii-bolnyh-psoriazom/viewer>.
8. Сизон ОО, Туркевич ОЮ. Застосування нових гепатопротекторів для корекції порушення обмінних процесів у комплексній терапії хворих на псориаз. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2008;1:21-26.
 9. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: the test of time. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2013;34(3):117-130. PMID: 24353357 PMCID: PMC3866949.
 10. Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: Implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jun;34(6):1155-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303034.
 11. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62:S47-S64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
 12. Dorjay K, Arif T, Adil M. Silymarin: An interesting modality in dermatological therapeutics. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(2):238-243. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_746_16.
 13. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):590-593. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.064.
 14. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PMID: 27062661.
 15. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming «NAFLD» to «MAFLD». *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1254-1261. doi: 10.1111/liv.14478.
 16. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):758-64. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020. PMID: 19560226.
 17. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):68-73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07986.x.
 18. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16:448-457. doi: 10.1038/ni.3153.
 19. Kuzina ZA, Solovyova GO, Korplyakova NI, Burmenskaia ES. Assessment of the effectiveness of multicomponent hepatoprotector in combination treatment for psoriasis. *Clin Dermatol & Venereol*. 2016;1.
 20. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, et al; Non-alcoholic fatty liver disease Study Group. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015 Dec;47(12):997-1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.
 21. Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: The role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr;6(4):236-47. doi: 10.1038/nrgastro.2009.33.
 22. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis*. 2005;23(1):72-82. doi: 10.1159/000084728.
 23. Méndez-Sánchez N, Dibildox-Martinez M, Sosa-Noguera J, et al. Superior silybin bioavailability of silybin-phosphatidylcholine complex in oily-medium soft-gel capsules versus conventional silymarin tablets in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan 11;20(1):5. doi: 10.1186/s40360-018-0280-8.
 24. Méndez-Sánchez N, Díaz-Orozco LE. Editorial: International Consensus Recommendations to Replace the Terminology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Med Sci Monit*. 2021 Jul 12;27:e933860. doi: 10.12659/MSM.933860.
 25. Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(11):607-618. doi: 10.1155/2014/757929.
 26. Neuschwander-Tetri C. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003 May;37(5):1202-19. doi: 10.1053/jhep.2003.50193.
 27. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590.
 28. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2015 May;35(5):1566-73. doi: 10.1111/liv.12584.
 29. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Investig*. 2006 Jul;116(7):1793-801. doi: 10.1172/JCI29069.
 30. Shulmann GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131-1141. doi: 10.1056/NEJMr1011035.
 31. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006 Dec;298(7):321-8. doi: 10.1007/s00403-006-0703-z.
 32. Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:144-152. doi: 10.1038/nrendo.2012.258.
 33. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):136-9. doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.09102.x.
 34. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug;34(3):274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
 35. Yan D, Gudjonsson JE, Le S, et al. New Frontiers in Psoriatic Disease Research, Part I: Genetics, Environmental Triggers, Immunology, Pathophysiology, and Precision Medicine. *J Invest Dermatol*. 2021 Sep;141(9):2112-2122.e3.

K.M. Khobzei^{1,2}, V.M. Bilonoh²

¹ Kyiv Medical University

² Medical center «Hobzei Clinic», Kyiv

Psoriasis and metabolically associated liver disease. Justification of hepatotropic therapy in complex therapy of patients with psoriasis

Psoriasis is a chronic, relapsing, immune-mediated inflammatory skin disease characterized by an increased risk of several comorbidities, including metabolic syndrome, type 2 diabetes, and metabolic-associated liver disease (MAFLD). The effect of systemic inflammation and insulin resistance worsens the condition of the liver, and liver disorders negatively affect the course of psoriatic disease.

In our research, we studied the effect of additional use of the standard hepatoprotector silymarin and the modern phytosomal complex silibinin in combination with soy phospholipids to local GCS therapy. The functional state of the liver was determined based on the liver fibrosis index (NAFLD Fibrosis Score), and the dynamics of psoriatic skin lesions was monitored using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

The study included 60 patients who were divided into 3 groups: all patients used standard local monotherapy with a topical GCS (mometasone furoate, «Elokom®» drug) for 9 weeks. At the same time, patients of the second group received the classical silymarin drug, and patients from the third group received a modern phytosomal silibinin complex in combination with soy phospholipids («Lesyl®» drug).

The results of our study showed that the use of a complex preparation of silibinin in combination with phospholipids demonstrated better dynamics of liver function indicators compared to the usual preparation of silymarin. We also observed the best results of regression of psoriatic rashes according to the dynamics of PASI index in this group.

The obtained results prove that the correction of liver disorders in patients with psoriasis will not only have a positive effect on their metabolic background and the state of the body as a whole, but will also contribute to increasing the effectiveness of dermatosis treatment.

Keywords: psoriasis, metabolically associated liver disease, liver fibrosis index, silibinin, soy phospholipids. □

Дані про автора:

Хобзей Кузьма Миколайович, лікар-дерматовенеролог, гол. лікар МЦ «Хобзей Клінік», член правління Українського товариства дослідження волосся, член Європейського товариства дослідження волосся

Е.О. Мурзіна, О.І. Літус, С.В. Возіанова, К.О. Бардова,
М.В. Пацеля, О.О. Яворовська

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Деякі аспекти мікрофлори носоглотки дітей із псоріазом

Мета роботи — оцінити стан мікрофлори носоглотки дітей, хворих на псоріаз, залежно від клінічних особливостей перебігу дерматозу та визначити чутливість мікроорганізмів, що були висіяні, до антибіотиків.

Матеріали та методи. Виділення мікроорганізмів з носоглотки і визначення їхньої чутливості до антибіотиків проводили за допомогою бактеріологічного (культурального) методу в 57 дітей віком від 4 до 17 років, хворих на псоріаз. Ріст мікроорганізмів оцінювали за 4 ступенями росту. Чутливість до антибактеріальних препаратів визначали за такими критеріями: чутливі, помірно стійкі, резистентні. Матеріали дослідження статистично оброблені за допомогою програми StatTech v3.1.

Результати та обговорення. Найчастіше в дітей із псоріазом з носоглотки (56,15 %) висівали асоціації *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та *Enterococcus faecium* (*Ent. faecium*), тільки *Ent. faecium* — в 21,05 %, *S. aureus* — в 12,28 %. Виявлено статистично значущі відмінності між показниками росту колоній *Ent. faecium* та *S. aureus* ($p < 0,001$): для *Ent. faecium* переважав масивний ріст мікроорганізмів (64,91 %), а *S. aureus* у найбільшій кількості дітей взагалі не висівали (29,82 %). Ступінь росту *Ent. faecium* статистично значуще відрізнявся ($p = 0,016$) залежно від тяжкості псоріазу за PASI: масивний ріст мікроорганізмів за PASI > 10 виявлено в 87,5 % випадках, за PASI ≤ 10 — в 54,2 %. Визначено, що частка *Ent. faecium*, резистентних до протимікробних препаратів ($43,18 \pm 7,47$ %), була у понад два рази вищою, ніж *S. aureus* ($20,00 \pm 6,32$ %). Визначення чутливості окремо кожного мікроорганізму показало, що чутливість ентерококів до антибактеріальних препаратів становила від 28 до 100 %, стафілококів — від 42 до 100 %. Виявлено статистично значущі розбіжності між відсотком чутливості *Ent. faecium* до антибактеріальних препаратів між групою дітей із вперше встановленим діагнозом псоріазу та групою дітей з його рецидивами ($p = 0,005$), а також за тривалістю захворювання ($p < 0,001$).

Висновки. Результати дослідження показали, що в дітей, хворих на псоріаз, із носоглотки висівали здебільшого асоціації мікроорганізмів, серед яких переважав *Ent. faecium*, що майже в 65 % випадків мав масивний ріст та впливав на тяжкість перебігу псоріазу за PASI (OR 5,923; 95 % CI 1,387–25,300). Частка резистентних до протимікробних препаратів *Ent. faecium* була вищою за таку *S. aureus* ($p < 0,05$), але зі збільшенням тривалості перебігу псоріазу чутливість *Ent. faecium* до антибактеріальних препаратів зростала ($r = 0,439$; $p = 0,004$). Загалом *S. aureus*, висіяний із носоглотки дітей із псоріазом, мав більш виражену чутливість до антибактеріальних препаратів, ніж *Ent. faecium*.

Ключові слова

Діти із псоріазом, мікроорганізми, висіяні з носоглотки, чутливість до антибактеріальних препаратів, резистентність до антибактеріальних препаратів.

Вогнища хронічної інфекції завжди розглядають як можливі чинники розвитку, прогресування та загострення дерматозів, таких як atopічний дерматит, псоріаз, екзема, але ланцюги їхнього патогенезу достеменно невідомі [6, 14, 20, 27]. Згідно з даними нещодавно проведених досліджень виокремлюють чотири патогенетичних механізми розвитку основного захворюван-

ня під впливом мікроорганізмів з вогнищ хронічної інфекції. По-перше, це автоімунний механізм, який відбувається за рахунок молекулярної мімікрії, призводячи до продукції перехресних антитіл, що реагують як на чужорідні агенти, так і на агенти власних тканин через їхню структурну ідентичність [11, 35]. Також автоімунний механізм може розвинути через поліклональну

активацію автореактивних Т-клітин суперантигенами. Найбільш відомі суперантигени — це продукти патогенних мікроорганізмів, а саме стафілококів (ентерококи, токсини токсичного шоку-1, ексфоліативний токсин) і стрептококів (пірогенні екзотоксини, типоспецифічні М-протеїни), які вивільняють прозапальні цитокини (FNO- α , IL-6), що призводить до реалізації патологічних процесів на клінічному рівні [15, 26]. Другий механізм розвитку запального процесу — це алергійні механізми через розвиток сенсibiliзації організму та утворення специфічних антитіл до мікроорганізмів, які з'єднуються з антигенами (мікроорганізмами та зміненими тканинами) і утворюють імунні комплекси. Все це спричиняє розвиток алергійної реакції імуннокомпетентного типу. Такий хронічний перебіг процесу призводить до відкладення імунних комплексів у різних тканинах та органах, зумовлюючи запальну реакцію [34]. За рефлекторного механізму запальний процес спричиняє безпосередньо інфекційний агент, який створює активні рецепторні подразнювальні поля у вогнищах ураження, що рефлекторно порушує функції вегетативної нервової системи та регуляцію внутрішніх органів і систем організму [29]. І останній механізм — це транслокація мікроорганізмів із вогнищ хронічної інфекції до віддалених органів та тканин. Це пов'язано насамперед із виділенням у кров токсинів мікроорганізмів, що призводить до системної прозапальної відповіді, яка виявляється підвищенням температури тіла, змінами в картині крові тощо [5, 15].

Вивчати роль мікроорганізмів у патофізіології шкірних захворювань стали на початку ХХ ст., досліджуючи взаємозв'язок коменсальних мікроорганізмів носоглотки та псоріазу [17]. В одних дослідженнях не було знайдено доказів цього зв'язку, результати інших успішно довели кореляцію стрептококового фарингіту із каплеподібним псоріазом, а також появу загострень за наявності бляшковому псоріазу [23, 24].

S.L. Sigurdardottir та співавт. (2013) дійшли висновку, що при ангіні мигдалики пацієнтів із псоріазом частіше інфіковані стрептококом групи С та мають більш високу частоту самонаведених на шкіру CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітин порівняно з інфікованими мигдаликами пацієнтів без шкірних захворювань [32]. Також було встановлено, що у пацієнтів із псоріазом наявна бактеріальна ДНК, яка циркулює кровотоком, призводячи до розвитку системної запальної реакції. У хворих із каплеподібним псоріазом знаходили рибосомальні ДНК стрептококів, із бляшковим псоріазом — стафілококові та стрептококові ДНК. Зазначимо, що бактеріальну ДНК частіше вияв-

ляли у пацієнтів з тривалим загостренням захворювання, що виникало в молодому віці [25, 30].

J. Loyal та співавт. (2017) визначили механізм стрептококової інфекції в розвитку псоріазу, який припускає наявність «механізму мімікрії», згідно з якою стрептококи, що живуть на тонзиллярному епітелії, активують інтерферон-позитивні клітини та CD8⁺-клітини шкіри [19]. Механізм мімікрії пов'язаний з тим, що епітеліальні кератиноцити 14, 16, 17 і білок-М, який є фактором вірулентності стрептокока *Lancefield A, C, G*, подібні одні до одного. Особливо це стосується кератиноцитів 16 та 17, наявних у псоріатичних вогнищах ураження, що спричиняє виникнення молекулярного мімікрійного каскаду. Стрептококовий М-білок є суперантигеном, який спричиняє бурхливу імунну відповідь та перехресну реактивність з епідермальними антигенами [21, 33, 37].

Підтвердженням цієї теорії є значне поліпшення перебігу псоріазу після проведення тонзилектомії [36]. Вчені вважають, що видалення мигдаликів може не тільки підвищити якість життя пацієнтів із псоріазом, а й знизити у них рівень стресу та позитивно корелювати з клінічним поліпшенням процесу за оцінкою PASI [28]. Це підтверджено в двох дослідженнях у групах осіб з бляшковим псоріазом: у 18 з 30 пацієнтів групи азитроміцину був досягнутий PASI 75 порівняно з відсутністю відповідного показника в групі без застосування антибіотиків. В іншому дослідженні у 3 з 15 пацієнтів у групі після тонзилектомії було досягнуто PASI 75 порівняно з відсутністю такого результату в групі без хірургічного втручання [9].

Мета роботи — оцінити стан мікрофлори носоглотки дітей, хворих на псоріаз, залежно від клінічних особливостей перебігу дерматозу та визначити чутливість мікроорганізмів, що були висіяні, до антибіотиків.

Матеріали та методи

Дослідження мікрофлори носоглотки проведено у 57 дітей (24 хлопчики і 33 дівчинки) віком від 4 до 17 років із псоріазом. У 21 (36,84 %) з них діагноз захворювання було встановлено вперше. Клінічна характеристика особливостей перебігу патологічного процесу та ступені тяжкості псоріазу в дітей представлено в табл. 1.

Слід додати, що у 22 (38,60 %) дітей виявлено супутню патологію: у 13 (59,09 %) — захворювання алергійного характеру, у 5 — серцево-судинної системи, у 3 — ЛОР-органів, у 2 — травного тракту, в 1 — псоріатричний артрит та в 1 — аутоімунний тиреоїдит. Поєднану соматичну патологію діагностовано у 5 дітей.

Таблиця 1. Клініко-епідеміологічна характеристика дітей із псоріазом, що брали участь у дослідженні

Показник	Me [Q ₁ –Q ₃] або Абс./%
Середній вік, років	12,00 [9,00–15,00]
Середній вік початку захворювання, років	9,00 [6,00–13,00]
Середня тривалість захворювання, років	2 [0,00–5,00]
Тривалість захворювання до 2 років, кількість дітей	33/57,89
Тривалість захворювання понад 2 роки, кількість дітей	24/42,11
Середня тривалість загострення псоріазу, тиж	5 [4,00–12,00]
Тривалість загострення протягом 1–5 тиж, кількість дітей	25/43,86
Тривалість загострення понад 5 тиж, кількість дітей	32/56,14
Середній BSA	26,70 [13,30–39,15]
BSA ≤ 10, кількість дітей	14/24,56
BSA > 10, кількість дітей	43/75,44
Середній PASI до лікування	10,05 [4,60–18,65]
PASI ≤ 10, кількість дітей	29/50,88
PASI > 10, кількість дітей	28/49,12
Середній PASI наприкінці лікування	0,60 [0,00–2,93]
PASI 75	41/71,93
PASI < 75	16/28,07
PGA = 1–2	19/33,33
PGA = 3	28/47,13
PGA = 4	10/17,54

Забір матеріалу з носоглотки для бактеріологічного дослідження здійснювали натще шляхом змивів стерильним ватним тампоном у стерильні пробірки. Виявлення мікроорганізмів і визначення їхньої чутливості до антибіотиків проводили за допомогою бактеріологічного (культурального) методу, який складався з кількох етапів: посів матеріалу на поживні середовища, отримання чистих культур мікроорганізмів, їхня ідентифікація, визначення чутливості до антибіотиків диско-дифузійним методом [2].

При виділенні умовно-патогенної мікрофлори результати дослідження з визначення кількос-

ті мікроорганізмів для зручності виражали в десяткових логарифмах на 1 г клінічного матеріалу – lg КУО/г (КУО – колонієутворювальні одиниці), а для підрахунку орієнтовної кількості останніх послуговувались такими критеріями:

- I ступінь росту – дуже скудний ріст – ріст поодиноких колоній до 10 (lg 3 КУО/г);
- II ступінь – скудний ріст – ріст 10–25 колоній (lg 4 КУО/г);
- III ступінь – помірний ріст – ріст більшості ізольованих колоній (не менше 50) (lg 5 КУО/г);
- IV ступінь – масивний ріст – зливний ріст колоній, які неможливо порахувати (lg 6 КУО/г);
- III та IV ступені росту свідчать про можливу етіологічну роль цього мікроорганізму, I та II ступені – про носійство або контамінацію. За III ступеня росту кількісний вміст мікроорганізмів становить близько 10⁴–10⁵ в 1см³ слизового секрету [1].

За рівнем чутливості до антибактеріальних препаратів усі мікроорганізми поділили на групи: чутливі – мікроорганізми, які чутливі до всіх антибактеріальних препаратів у всіх випадках дослідження, помірно стійкі – мікроорганізми, стійкі до одного-двох препаратів, та резистентні – стійкі до трьох та більше антибактеріальних препаратів.

Матеріали дослідження були статистично оброблені за допомогою програми StatTech v3.1. Кількісні показники оцінювали щодо відповідності нормальному розподілу за допомогою критерію Шапіро–Уїлка (за числа досліджень менше 50) та критерію Колмогорова – Смирнова (за числа досліджень понад 50). Кількісні дані, що мали нормальне розподілення, описували за допомогою середніх арифметичних величин (M) та стандартного відхилення (SD) з межею довірчого інтервалу (95 % ДІ), за відсутності нормального розподілення – за допомогою медіани (Me) і нижнього і верхнього квантилів (Q₁–Q₃). Порівняння груп за кількісними показниками, розподілення яких відрізнялося від нормального, виконували за допомогою U-критерію Манна–Уїтні та критерію Краскела–Волліса. При порівнянні нормально розподілених кількісних показників для двох зв'язаних вибірок використовували парний t-критерій Стьюдента. Для оцінки діагностичної значущості кількісних ознак з метою прогнозування певного результату застосовували метод аналізу ROC-кривих. Розділення значення кількісної ознаки в точці cut-off визначали за найвищим значенням індексу Юдена. Направлення та силу кореляційного зв'язку між кількісними показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Значення коефіцієнта кореляції (r) інтерпрету-

вали відповідно до шкали Чеддока. Прогностичну модель, що характеризує залежність кількісної змінної від факторів, представлених кількісними показниками, розробляли за допомогою методу парної або множинної ланцюгової регресії. Порівняння відсоткових часток при аналізі багатопільних таблиць пов'язаності проводили за допомогою критерію χ^2 Пірсона (за значень очікуваного явища понад 10) та точного критерію Фішера (за значень очікуваного явища менше 10). Як кількісну міру ефекту для порівняння відносних показників використовували показник співвідношення шансів (OR) з 95 % CI.

Алгоритм даного клінічного дослідження був схвалений Комісією з етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 4 від 03.02.2020 р.) як такий, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним стандартам та принципам проведення наукових клінічних випробувань. Батькам кожної дитини було роз'яснено мету дослідження та отримано письмову згоду на залучення дитини до дослідження.

Результати

За допомогою рутинних методів дослідження вдалося виявити такі мікроорганізми: у 32 (56,15 %) дітей – асоціації *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та *Enterococcus faecium* (*Ent. faecium*), тільки *Ent. faecium* – у 12 (21,05 %), *S. aureus* – у 7 (12,28 %) лише. Також у двох дітей із зівом було висіяно *Staphylococcus epidermidis*, що дав масивний ріст на чашці Петрі, в 1 – *Streptococcus pyogenes*, також у значній кількості, але мікроорганізми виявилися достатньо чутливими до дії антибіотиків.

За даними оцінки ступеня росту колоній *Ent. faecium* у 37 (64,91 %) дітей відзначено масивний ріст мікроорганізмів, у 7 (12,28 %) – помірний, відсутність росту – в 13 (22,81 %). Характеристика росту колоній *S. aureus*, що був висіяний із зівом дітей із псоріазом, мала більш широкий спектр. У 17 (29,82 %) з них взагалі не було виявлено росту *S. aureus*. За іншими показниками зростання колоній золотистого стафілокока кількість дітей була порівнянна між собою (рис. 1), що і стало причиною статистично значущих відмінностей між показниками росту колоній *Ent. faecium* та *S. aureus* у дітей із псоріазом ($p < 0,001$).

Ми дослідили особливості висіяної мікрофлори відповідно до клініко-епідеміологічних особливостей перебігу псоріазу. Аналіз росту видів мікроорганізмів залежно від поширеності патологічного процесу ($p = 0,377$) та клінічної форми псоріазу не виявив відмінностей ($p =$

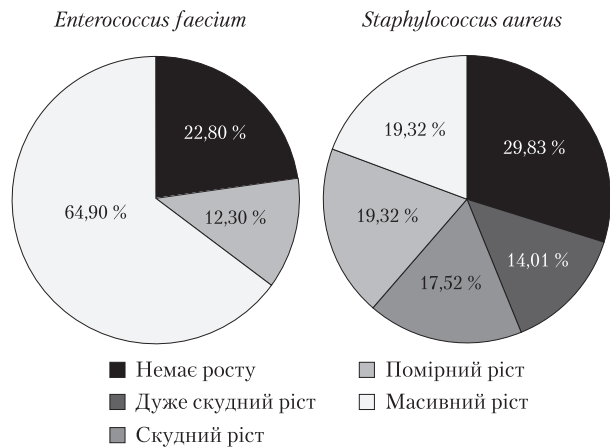


Рис. 1. Аналіз ступеня росту *Ent. faecium* та *S. aureus*, висіяних із носоглотки дітей із псоріазом ($p < 0,001$)

$= 0,976$). Зазначимо, що при всіх клінічних формах дерматозу, як за обмеженого, так і за поширеного процесу, найчастіше висівали асоціації мікроорганізмів: золотистий стафілокок та ентерокок. Друге місце за кількістю висівів посівів *Ent. faecium*, який давав зливний ріст за поширеного псоріазу в 67,4 % дітей, а у разі обмеженого процесу – у 44,4 % ($p = 0,404$). *S. aureus* у дітей із поширеним псоріазом в більшості випадків взагалі не висівали (34,8 %), а у разі обмеженого процесу здебільшого (44,4 %) виявляли його скудний ріст ($p = 0,205$).

Тривалість як захворювання, так і загострення також не впливала на види обсіменіння та кількісні характеристики мікроорганізмів, що висівали з носоглотки дітей із псоріазом. За тривалості захворювання до двох років асоціацію *Ent. faecium* та *S. aureus* висівали в 44,8 % випадків, а за тривалості понад два роки – у 65,4 % ($p = 0,502$). Аналіз ступеня росту *Ent. faecium* у дітей із псоріазом залежно від тривалості перебігу псоріазу засвідчив, що в більшості випадків був наявний масивний ріст як за тривалості захворювання до двох років (у 55,2 %), так і понад два роки (у 73,1 %) ($p = 0,354$). Щодо *S. aureus*, то за кількістю дітей всі ступені росту мікроорганізмів було представлено рівномірно незалежно від тривалості захворювання ($p = 0,867$). Незалежно від тривалості загострення псоріазу традиційно найчастіше висівали асоціацію *Ent. faecium* та *S. aureus*: за тривалості до 5 тиж – в 50,0 % дітей, понад 5 тиж – у 56,5 %. Попри те, що при загостренні до 5 тиж другим мікроорганізмом, який висівали частіше в дітей із псоріазом, був *Ent. faecium* (37,5 %), а при загостренні понад 5 тиж – *S. aureus* (21,7 %), статистичних розбіжностей між групами ми не встановили ($p = 0,170$). За ступенем росту *Ent. faecium* переважав масив-

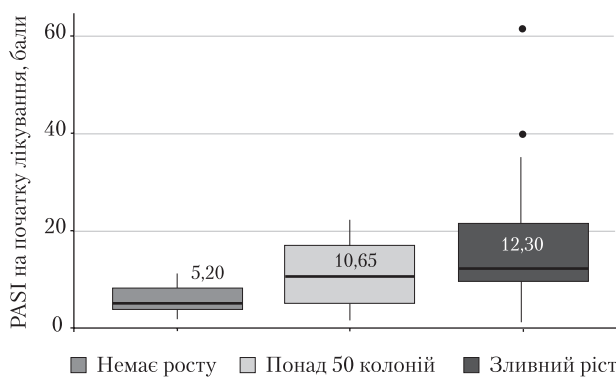


Рис. 2. Аналіз PASI на початку лікування залежно від ступеня росту *Ent. faecium* ($p = 0,030$)

ний ріст незалежно від тривалості загострення (75,0 % – до 5 тиж та 56,5 % – понад 5 тиж) ($p = 0,406$). Ступінь росту *S. aureus* за тривалого загострення псоріазу в найбільшій кількості дітей характеризували як «скудний ріст» (26,1 %) та «масивний ріст» (26,1 %). У 21,7 % обстежених *S. aureus* не висівали. У разі загострення захворювання до 5 тиж у 37,5 % дітей із псоріазом *S. aureus* не висівали або він давав скудний ріст (25,0 %). Статистичних розбіжностей між групами не встановлено ($p = 0,190$).

За результатами аналізу умовно-патогенних мікроорганізмів у дітей із псоріазом за групами залежно від індексу тяжкості псоріазу розбіжностей за видами обсіменіння не виявлено. У дітей групи BSA ≤ 10 з найвищою частотою висівали асоціацію *Ent. faecium* та *S. aureus* (55,6 %), другим за частотою висівали окремо *Ent. faecium* (22,2 %). Аналогічна характеристика була притаманна дітям із BSA > 10 (53,8 та 23,1 % відповідно) ($p = 0,952$). Частота виявлення ступеня росту мікроорганізмів у групі дітей із BSA ≤ 10 і в групі з BSA > 10 зберігалася. Для *Ent. faecium* переважав масивний ріст у 66,7 % обстежених з BSA ≤ 10 та у 71,8 % – із BSA > 10 . *S. aureus* майже не висівали або він мав скудний ріст у 33,3 % дітей з BSA ≤ 10 чи помірний – у 20,5 % із BSA > 10 . Але статистичних відмінностей не виявлено ($p = 0,360$). При ступені тяжкості псоріазу в дітей, що розрахований за PGA, виявили тенденцію до збільшення кількості висівів асоціацій мікроорганізмів у разі збільшення інтенсивності шкірних виявів дерматологічного процесу: з 40,0 % при PGA = 1–2 та 56,0 % при PGA = 3 до 75,0 % при PGA = 4 ($p = 0,382$). Частота зливого росту *Ent. faecium* при PGA = 4 досягала 100,0 %. Частота висівання зливого росту *S. aureus* у міру збільшення тяжкості псоріазу за PGA поступово зростала, а кількість дітей, в яких цей мікроорганізм не висівали, зменшувалася.

Аналіз наявності та ступінь росту мікроорганізмів у дітей із псоріазом залежно від індексу тяжкості PASI, який враховує площу ураження шкіри патологічним процесом та інтенсивність шкірних проявів, продемонстрував аналогічні результати: найбільша частка мікроорганізмів, що висівали з носоглотки дітей із псоріазом, припадала на асоціації *Ent. faecium* та *S. aureus* як в групі з PASI ≤ 10 (41,7 %), так і в групі з PASI > 10 (66,7 %). Щодо ступеня росту *Ent. faecium*, то в групі дітей із PASI > 10 в 87,5 % випадків мікроорганізми мали масивний ріст, а із PASI ≤ 10 – лише в 54,2 %, в 37,5 % випадків ріст був відсутнім, що і забезпечило статистично значущі розбіжності між групами ($p = 0,016$). Також встановлено статистично значущі розбіжності між середніми показниками PASI у дітей із псоріазом за різного ступеня росту *Ent. faecium*: за масивного росту мікроорганізмів PASI був у понад два рази більшим, ніж за відсутності виявлення *Ent. faecium* ($p = 0,030$) (рис. 2). Розрахунок співвідношення шансів показав, що у дітей з масивним ступенем росту *Ent. faecium* у носоглотці в 5,923 разу частіше буде тяжкий перебіг псоріазу (OR 5,923; 95 % CI 1,387–25,300).

Ступінь росту *S. aureus* змінювався від легкого перебігу дерматозу до тяжкого, хоча і не мав статистичних відмінностей ($p = 0,270$). Але кількість дітей із масивним та помірним ростом золотистого стафілокока при PASI > 10 майже в два рази перевищувала таку з аналогічним ступенем росту в групі з PASI ≤ 10 . Кількість дітей, в яких *S. aureus* взагалі не висівали, була меншою в 1,4 разу в групі з PASI > 10 порівняно з показником у групі з легким перебігом дерматозу.

За даними оцінки ефективності лікування залежно від початкових рівнів обсіменіння носоглотки в дітей із псоріазом не було виявлено достовірних розбіжностей між групами: в групі з PASI 75 і в групі з PASI < 75 переважали асоціації мікроорганізмів (56,25 та 41,67 % відповідно). Не виявлено статистично значущих відмінностей за ступенем росту *Ent. faecium* ($p = 0,394$) та *S. aureus* ($p = 0,288$) між групами за ефективністю лікування.

За результатами визначення чутливості до антибактеріальних препаратів мікроорганізмів, висіяних із носоглотки дітей із псоріазом, встановлено, що мікроорганізми були чутливі (до всіх антибактеріальних препаратів у всіх випадках дослідження), помірно стійкі (до одного-двох препаратів) та резистентні (до трьох та більше).

Отримані результати свідчать, що серед висіяних *Ent. faecium* із носоглотки дітей із псоріазом найбільша частка була резистентна до протимікробних препаратів ($43,18 \pm 7,47$ %), а серед *S. aureus* – резистентна в найменшій кількості

Таблиця 2. Порівняння за чутливістю до протимікробних препаратів мікроорганізмів, висіяних з носоглотки дітей із псоріазом (n = 57)

Мікроорганізми	Чутливість до протимікробних препаратів, %		Статистична різниця
	<i>Ent. faecium</i>	<i>S. aureus</i>	
Чутливі	18,18 ± 5,81	35,00 ± 7,54	t = 1,77; p > 0,05
Помірно стійкі	38,64 ± 7,34	45,00 ± 7,87	χ ² = 5,969 p = 0,051
Резистентні	43,18 ± 7,47	20,00 ± 6,32	t = 2,37; p < 0,05*

Примітка. * Відмінність показників є статистично значущою (p < 0,05).

(20,00 ± 6,32) %, що і створило статистичні розбіжності між видами мікроорганізмів за резистентністю до антибіотиків (p < 0,05). Частка помірно стійких *Ent. faecium* та *S. aureus* була майже однаковою, а незважаючи на те, що частка чутливих до антибактеріальних препаратів *S. aureus* майже вдвічі перевищувала таку *Ent. faecium*, статистичних розбіжностей не виявлено. В цілому за результатами порівняння складу чутливості до антибактеріальних препаратів мікроорганізмів виду *Ent. faecium* та *S. aureus* розбіжності зафіксовано на рівні статистичної тенденції (p = 0,051) (табл. 2).

Аналіз визначення чутливості окремо кожного висіяного мікроорганізму показав, що від 28 до 100 % ентерококів були чутливими до антибактеріальних препаратів, що в середньому становило 63,34 % [50,00–83,33], а стафілококи – від 42 до 100 %, дорівнюючи в середньому 83,33 % [66,67–100,00]. Золотисті стафілококи мали статистично вищу чутливість до антибактеріальних препаратів, ніж *Ent. faecium* (p = 0,004). Відповідно відсоток стійкості *Ent. faecium* до антибактеріальних препаратів (17,00 % [66,67–100,00]) був статистично значуще вищим, ніж такий *S. aureus* (0,00 % [0,00–18,00]) (p = 0,005).

Згідно з результатами аналізу стійкості та чутливості до антибактеріальних препаратів *Ent. faecium* залежно від виду обсіменіння, тобто висівання *Ent. faecium* окремо або в асоціації з іншими мікроорганізмами, та від ступеня росту розбіжностей не встановлено. Відсоток чутливості *Ent. faecium* до антибактеріальних препаратів за зливного та помірного росту був однаковим і дорівнював 66,67 [50,00–83,33] та 66,67 [55,00–92,85] відповідно (p = 0,314), а відсоток стійкос-

ті – 17,00 [17,00–40,00] та 17,00 [7,00–18,00] відповідно (p = 0,189). Аналогічні результати отримано і для *S. aureus*: не виявлено відмінностей між чутливістю та стійкістю до антибактеріальних препаратів залежно від ступеня росту (p = 0,391 та p = 0,612 відповідно) та виду обсіменіння (p = 0,537 та p = 0,692 відповідно).

Залежно від клініко-епідеміологічних особливостей перебігу псоріазу розбіжності в чутливості та стійкості висіяних *S. aureus* до антибактеріальних препаратів не було. *S. aureus*, висіяні з носоглотки дітей із псоріазом, мали однаково високу чутливість незалежно від поширеності процесу (p = 0,576), тривалості перебігу дерматозу (p = 0,101), тривалості його загострення (p = 0,730), первинного епізоду або рецидиву захворювання (p = 0,514). Стійкість до антибактеріальних препаратів *S. aureus*, висіяних із носоглотки дітей із псоріазом, не залежала від ступеня тяжкості перебігу дерматозу (BSA: p = 0,292; PGA: p = 0,195; PASI: p = 0,094).

На відміну від *S. aureus* аналіз чутливості до антибактеріальних препаратів *Ent. faecium*, висіяного із носоглотки дітей із псоріазом, виявив статистично значущі розбіжності у відсотку чутливості до антибактеріальних препаратів між групою дітей із вперше встановленим діагнозом псоріазу (50,00 [42,86–60,00] %) та групою дітей із рецидивами захворювання (83,33 [50,00–100,00] %) (p = 0,005). Також визначено статистично значущі відмінності між чутливістю *Ent. faecium* за тривалості захворювання до двох років (50,00 [42,86–66,67] %) та понад два роки (83,33 [60,00–100,00] %) (p < 0,001). Відповідно в цих групах виявлено відмінності за стійкістю до антибактеріальних препаратів для *Ent. faecium*, висіяного із носоглотки дітей із псоріазом: за тривалістю захворювання (p = 0,006) та за його епізодом (p = 0,018). Порівняння груп дітей за іншими клініко-епідеміологічними характеристиками не продемонструвало відмінностей між результатами чутливості та стійкості до антибактеріальних препаратів.

При визначенні чутливості до конкретних антибактеріальних препаратів *Ent. faecium*, висіяних із носоглотки дітей із псоріазом, 100 % чутливість зафіксовано лише до цефтріаксону, достатньо високу (92,5 %) – до цефазоліну, 93,1 % – до левоміцетину та 94,1 % – до амоксициклаву. Найвищими були чутливість до еритроміцину (8,3 %) та стійкість мікроорганізмів (66,7 %). *S. aureus*, висіяний із носоглотки дітей з псоріазом, виявив більш виражену чутливість до антибактеріальних препаратів: у 100 % випадків – до трьох антибіотиків (цефазолін, цефтріаксон, ванкоміцин) і високу чутливість – ще до

Таблиця 3. Чутливість до антибактеріальних препаратів *Ent. faecium* та *S. aureus*, висіяних із носоглотки дітей із псоріазом

Антибактеріальний препарат	Чутливі, %		Малочутливі, %		Стійкі, %	
	<i>Ent. faecium</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>S. aureus</i>
Азитроміцин	48,4	64,0	12,9	8,0	38,7	28,0
Амікацин	66,7	91,7	0	0,0	33,3	8,3
Амоксиклав	94,1	70,4	2,9	25,9	2,9	3,7
Ванкоміцин	75,0	100,0	0	0,0	25,0	0,0
Доксициклін	60,0	85,7	13,3	7,1	26,7	7,1
Еритроміцин	8,3	41,7	25,0	25,0	66,7	33,3
Левоміцетин	93,1	85,2	6,9	0,0	0	14,8
Стрептоміцин	44,1	83,3	2,9	10,0	52,9	6,7
Цефазолін	92,5	100,0	5,0	0,0	2,5	0,0
Цефтріаксон	100,0	100,0	0	0,0	0	0,0
Ципрофлоксацин	53,8	90,0	38,5	0,0	7,7	10,0

двох: амікацину (91,7 %) та ципрофлоксацину (90,0 %) (табл. 3).

Обговорення

Ентерококи — це грампозитивні факультативні аеробні мікроорганізми, які є представниками нормальної мікрофлори кишечника. Їх існує понад 17 видів, але *Ent. faecalis* та *Ent. faecium* найчастіше стають причинами інфекції у людини. Ці мікроорганізми можуть спричиняти ендокардит, інфекції сечових шляхів, простатит, внутрішньобрюшинні інфекції, інфекції шкіри та м'яких тканин [3, 4]. У нашому дослідженні з носоглотки дітей переважно висівали *Ent. faecium*, який майже в 65 % випадків давав масивний ріст. Супутню патологію серцево-судинної системи виявлено у 5 дітей, причому в 2 з них носоглотку обсіменяли ентерококи, що мали масивний ріст.

У більшості людей *S. aureus* є коменсальною бактерією слизової оболонки дихальних шляхів та найчастіше інфікує шкіру пацієнтів з atopічним дерматитом. Постійними носіями *S. aureus* є майже 20 % здорових осіб, а понад 60 % — періодичними носіями [4]. Колонізація *S. aureus* носової порожнини значно вища у пацієнтів з алергією на домашній пил і кліщів та у хворих на цілорічний алергійний риніт порівняно зі звичайним контролем [31]. Суперантигени, що виробляє *S. aureus*, залучені до патогенезу алергійних розладів і захворювань дихальних шляхів. У цих умовах вони діють локально, стимулюючи поліклональні Т- і В-клітини до проліферації та призводячи до вироблення алергенспецифічного імуноглобуліну Е (IgE). Крім того, суперантиге-

ни *S. aureus* інгібують активність Т-регуляторних клітин, які зазвичай контролюють запалення, і створюють стан стероїдорезистентності, що ускладнює лікування алергійних розладів і захворювань дихальних шляхів [12, 18]. Псоріаз належить до групи алергодерматозів, тому лише в 3 із 13 дітей з наявними супутніми алергійними реакціями висівали окремо *S. aureus*, ще в 3 — лише *Ent. faecium*, у 7 — асоціації мікроорганізмів.

Вважають, що саме інфекція носоглотки та періанальної ділянки є провокуючим чинником появи або загострення краплеподібного псоріазу. Видалення вогнищ ураження та тонзилектомія сприяють поліпшенню стану пацієнта та зменшенню вираженості шкірного патологічного процесу [22, 28]. За даними дослідження в дітей із краплеподібним псоріазом в 50,00 % випадків було виявлено обсіменіння носоглотки асоціаціями мікроорганізмів та в 50,00 % — *Ent. faecium*, причому в усіх випадках ріст мікроорганізмів був масивним з достатньо високою чутливістю до антибактеріальних препаратів: *Ent. faecium* — (73,61 ± 26,04) % та *S. aureus* — 100 % [85,72–100,00]. Як показали результати дослідження, обсіменіння носоглотки золотистим стафілококом не впливає на тяжкість клінічних виявів псоріазу на відміну від такої у разі обсіменіння ентерококами. Виявлено залежність ступеня тяжкості псоріазу від ступеня обсіменіння носоглотки ентерококами: що вище ступінь росту ентерококів, то виразніші клінічні вияви псоріазу за показником PASI (p = 0,030). У дітей із псоріазом встановлено прямий помірний зв'язок між ступенем росту ентерококів та

показником PASI на початку лікування ($r = 0,374$; $p = 0,009$). Критерії оцінки значущості різних результатів залежно від впливу фактора ризику з високим рівнем значущості ($p = 0,012$) показав, що масивний ріст *Ent. faecium* асоціюється із тяжким перебігом псоріазу (OR 5,923; 95 % CI 1,387–25,300).

Також необхідно відмітити достовірні відмінності в чутливості висіяного *Ent. faecium* до протимікробних препаратів, коли в дітей з рецидивами захворювання та тривалим перебігом дерматозу (понад два роки) чутливість *Ent. faecium* була статистично значущо вищою за таку у дітей з першим епізодом псоріазу ($p = 0,005$) та тривалістю перебігу дерматозу до двох років ($p < 0,001$). Вірогідно, це можна пояснити зменшенням неконтрольованого застосування антибіотиків після появи псоріазу з метою унеможливлення провокування його загострення. Щодо довше триває дерматоз, то вище відсоток чутливості у висіяних *Ent. faecium* ($r = 0,439$; $p = 0,004$).

Згідно з даними літератури ентерококи резистентні до багатьох протимікробних засобів, тому вибір препаратів для їхнього лікування обмежений: фосфоміцин, фурадонін, фторхінолони, доксициклін та левоміцетин [7]. Ентерококи, резистентні до ванкоміцину (ЕРВ), сьогодні відіграють роль важливих збудників нозокоміальних інфекцій [8]. С.А. Diaz Granados та співавт. провели систематичний огляд 9 досліджень із включенням 1612 випадків для вивчення впливу резистентності до ванкоміцину та смертність від бактеріємії, зумовленої ЕРВ. Встановлено, що у хворих з бактеріємією, спричиненою ЕРВ, був вище ризик летальності, ніж у пацієнтів з бактеріємією, зумовленою ентерококами, чутливими до ванкоміцину [16]. У нашому дослідженні, попри те, що найбільша частка висіяних *Ent. faecium* була резистентною до протимікробних препаратів ($43,18 \pm 7,47$ %), чутливість ентерококів до ванкоміцину сягала 75,00 %. Існує достатня кількість антибіотиків, до яких чутливі висіяні ентерококи: 100,00 % чутливість вони мають до цефтріаксону, 92,5 % – до цефазоліну, 93,1 % – до левоміцетину та 94,1 % – до амоксицикліну.

ВООЗ щорічно моніторить проблему антибіотикорезистентності на основі даних від 127 країн. На сьогодні наявний високий рівень резистентності (більше 50 %) мікроорганізмів, який постійно зростає, що спричиняє поширення інфекцій. Майже 70 % випадків інфекцій зумовлено мікроорганізмами, стійкими до одного або кількох антибіотиків [10]. «Стійкість до протимікробних препаратів підриває сучасну медицину та ставить під загрозу життя мільйонів людей. Ніколи ще загроза стійкості до протимікробних препаратів

не була більш нагальною, а потреба в рішеннях – більш терміною», – заявив д-р Тедрос Адан Гебрейесус (Tedros Adhanom Ghebreyesus), генеральний директор ВООЗ [13]. У госпіталізованих пацієнтів з інфекцією, спричиненою *S. aureus*, ризик внутрішньолікарняної смертності в 5 разів вищий, ніж у хворих без цього збудника. Усе частіше виникають негоспітальні інфекції шкіри та м'яких тканин, що зумовлені метицилінорезистентними штамми золотистого стафілокока (MPSA), особливо в атлетів, рекрутів, дітей, індіанців, ув'язнених та гомосексуалістів. У разі виявлення штамів *S. aureus*, чутливих до метилпеніциліну (МЧСА), пацієнтів з відсутністю алергії на пеніцилін бажано лікувати напівсинтетичними пеніцилінами (наприклад, нафциліном, оксациліном внутрішньовенно або диклоксациліном перорально) чи цефалоспорином першого покоління (наприклад, цефалексином перорально або цефазоліном внутрішньовенно). За тяжких інфекцій, зумовлених MPSA, віддають перевагу ванкоміцину, але вже є штамми *S. aureus*, помірно чутливі або резистентні до ванкоміцину [4]. У нашому дослідженні кожний п'ятий золотистий стафілокок ($20,00 \pm 6,32$), висіяний із носоглотки дітей із псоріазом, був стійким до протимікробних препаратів, але чутливість до ванкоміцину була встановлена в 100 % випадків. Також в 100 % випадків виявлено чутливість до цефазоліну та цефтріаксону, в 91,7 % – до амікацину та в 90,0% – до ципрофлоксацину.

Висновки

Результати дослідження показали, що в дітей із псоріазом із носоглотки в найбільшій кількості висівали асоціації мікроорганізмів, серед яких переважав *Ent. faecium*, що майже в 65 % випадків характеризувався масивним ростом та впливав на тяжкість захворювання за показником PASI (OR 5,923; 95 % CI 1,387–25,300). Крім того, частка резистентних до протимікробних препаратів *Ent. faecium* ($43,18 \pm 7,47$ %), висіяних з носоглотки дітей із псоріазом, була статистично значущо вищою, ніж *S. aureus* ($20,00 \pm 6,32$ %; $p < 0,05$), а чутливість до антибактеріальних препаратів – статистично значущо нижчою ($63,34$ [50,00– 83,33] %) за таку *S. aureus* ($83,33$ [66,67– 100,00] %; $p = 0,004$), але у міру збільшення тривалості захворювання чутливість *Ent. faecium* до антибактеріальних препаратів зростала ($r = 0,439$; $p = 0,004$). *S. aureus*, висіяний із носоглотки дітей із псоріазом, мав вираженішу чутливість до антибактеріальних препаратів: у 100 % випадків чутливість виявлено до 3 з 11 антибіотиків на відміну від *Ent. faecium*, коли 100 % чутливість мав лише 1 з 11 антибіотиків.

Список літератури

1. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Головня ОМ. Мікробіоценоз піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет I типу, з наявністю хронічного тонзиліту. Журн вушних, носових і горлових хвороб. 2014;5:49-54.
2. Класичний бактеріологічний метод. Інститут мікробіологічних досліджень. https://imdlab.com.ua/blog_bac_met.
3. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. навч. закл. / За ред. ВП Широбокова. Вінниця: Нова книга, 2011.
4. Vamberger DM, Boyd S.E. Management of Staphylococcus aureus infections. *Am Fam Physician*. 2005;72:2474-2481. PMID: 16370403.
5. Brzewski PL, Spalkowska M, Podbielska M. The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(2):77-84. doi: 10.5114/pdia.2013.34155.
6. Chng KR, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nature Microbiology*. 2016;1(9):16106. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106.
7. Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, et al. Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from US hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:2311-17. doi: 10.1128/AAC.37.11.2311.
8. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:327-333. doi: 10.1086/430909.
9. Dupire G, Droitcourt C, Hughes C, Le Cleach L. Antistrep-tococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019(3): CD011571. Does treating Streptococcal throat infection help improve psoriasis? doi: 10.1002/14651858.CD011571.pub2.
10. Esposito S, Leone S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 May;29(5):494-500. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.10.017.
11. Fitzpatrick Thomas B. *Dermatology in clinical practice: 3 tons*. Per. with English; Ed. Acad. AA Kubanova. M: Izdatel'stvo Panfilova, 2012. BINOM. Laboratorija znanij. II:1647-1653.
12. Gianni Marone (ed). *Superantigens and Superallergens*. 1st edition. S Karger Ag; 2007. 243 p. <http://karger.com/books/book/chapter-pdf/2094823/000100852.pdf> by guest on 29 September 2023.
13. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). (December 2022). Global report. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>.
14. Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(12):81. doi: 10.1007/s11882-017-0750-x.
15. Karaulov AV, Bykov SA, Bykov AS. *Immunology, Microbiology and immunopathology in the skin*. M: Binom, 2012.
16. Kauffman CA. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:23-30. doi: 10.1093/jac/dkg273.
17. Kierland RR. Attempts to Prove the Specificity of Streptococci Isolated from the Nasopharynx of Patients with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1940;3:273-285. doi: 10.1038/jid.1940.22.
18. Korotky NG, Tihomirov AA, Belova AV, Ishchenko OE. Topical issues of the pathogenesis of atopic dermatitis and the role of superantigen in the development of different clinical and pathogenetic variants of the disease in children. *Issues of modern Pediatrics*. 2003;2(3):27-32.
19. Loyal J, Flores S, Alikhan A. Resolution of psoriasis after tonsillectomy. *Dermatol Online J*. 2017 Feb 16;23(2):13030/qt3043t0mq.
20. Matthias Augustin, Marc Radtke, Gerd Glaeske, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children With Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*. 2015;231(1):35-40. doi: 10.1159/000381913.
21. Mc Millin BD, Maddern BR, Graham WR. A role for tonsillectomy in the treatment of psoriasis? *Ear Nose Throat J*. 1999 Mar;78(3):155-8. PMID: 10188351.
22. Menter A, et al. Joint American Academy of Dermatology National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161-201. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.049.
23. Norr lind R. Psoriasis following infections with hemolytic streptococci. *Acta Dermatol. Venereol*. 1950;30:64-72. PMID: 15409831.
24. Norr lind R. The significance of infections in the origination of psoriasis. *Scand J Rheumatol*. 1972;1:135-144. PMID: 13248712.
25. Orly Munz, Shlomo Sela, Barbara Baker, et al. Evidence for the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:495-498. doi: 10.1007/s00403-010-1065-0.
26. Pal'chun TV, Gurov AV, Aksenova AV, et al. Modern conceptions of toxic-allergic manifestations of chronic tonsillar disease, the etiologic and pathogenetic role in the occurrence and progression of common diseases. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2012;2:5-12.
27. Patrushev AV, Samtsov AV, Nikitin VYu, et al. Influence of focal infection on the immune status of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):16-24. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-3-16-24.
28. Pereverzina NO, Pereverzina IA, Macneva IA, Balakirev AO. *Patologii LOR-organov u bol'nyh psoriazom*. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;5.
29. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L. Dentistry and internal medicine: From the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):496-502. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.011.
30. Ramírez-Boscá Ana, Navarro-López Vicente, Martínez-Andrés Asunción. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(6):670-671. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5585.
31. Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H, Makishima K. Relationship of nasal carriage of Staphylococcus aureus to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:449-454. doi: 10.1067/mai.2000.104256.
32. Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H, Johnston A. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):237-242. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11215.x
33. Simoes JF, Ribeiro J, Ferreira BR, Paiva S. The role of tonsillectomy in psoriasis treatment. *BMJ Case Rep*. 2015 Jan 30;2015:bcr2014206899. doi: 10.1136/bcr-2014-206899.
34. Somma F, Castagnola R, Bollino D. Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14:1085-1095. PMID: 21375141.
35. Stevens D, Kaplan E. *Streptococcal infections. Clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis*. New York: Oxford University Press, 2000.
36. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al. Patient-reported Outcomes and Clinical Response in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis Treated with Tonsillectomy: A Randomized Controlled Trial. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):340-345. doi: 10.2340/00015555-2562.
37. Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, et al. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. *J Dermatol Treat*. 2014 Dec;25(6):482-6. doi: 10.3109/09546634.2013.848258.

E.O. Murzina, O.I. Litus, S.V. Vozianova, K.O. Bardova, M.V. Patselia, O.O. Yavorovska

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Some aspects of nasopharyngeal microflora in children with psoriasis

Objective – to study the state of nasopharyngeal microflora in children with psoriasis depending on the clinical features of dermatosis and determine antibiotic susceptibility of isolated microorganisms.

Materials and methods. The isolation of nasopharyngeal microorganisms and determination of their antibiotic susceptibility were performed in 57 children with psoriasis aged 4 to 17 using the bacteriological method (culture). Microbial growth was assessed according to four degrees of growth. Susceptibility to antibacterial drugs was evaluated based on the following criteria: sensitive, moderately resistant, and resistant. Study materials were statistically processed using the StatTech v. 3.1 software.

Results and discussion. Most often, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) associations were cultured from the nasopharynx (56.15 %) of children with psoriasis – in 12.28 % of cases, *Enterococcus faecium* (*Ent. faecium*) – in 21.05 %. Statistically significant differences in children with psoriasis were found between the colony growth rates of *Ent. faecium* and *S. aureus* ($p < 0.001$): massive microbial growth of *Ent. faecium* prevailed (64.91 %), and *S. aureus* was not isolated at all in the majority of children (29.82 %). *Ent. faecium* growth rates were statistically significantly different ($p = 0.016$) depending on psoriasis severity according to PASI: massive growth of microorganisms at PASI > 10 was found in 87.5 % of cases, and at PASI ≤ 10 – in 54.2 % of cases. The proportion of *Ent. faecium* resistant to antimicrobial drugs (43.18 ± 7.47 %) was found to be more than two times higher than that of *S. aureus* (20.00 ± 6.32 %). The susceptibility testing for each microorganism individually showed that enterococci were 28 to 100 % susceptible to antibacterial drugs, while staphylococci had 42 to 100 % susceptibility. Statistically significant differences were found between the percentage of sensitivity of *Ent. faecium* to antibacterial drugs between the group of children with the first diagnosis of psoriasis and the group of children with its recurrences ($p = 0.005$), as well as by the duration of the disease ($p < 0.001$).

Conclusions. The results of the study of children with psoriasis showed that there were bacterial associations isolated from the nasopharynx in the most significant number of cases with the predominance of *Ent. faecium*, which had massive growth in almost 65 % of cases and affected psoriasis severity according to PASI (OR 5.923; 95 % CI 1.387–25.300). The proportion of *Ent. faecium* resistant to antibiotics was higher than of *S. aureus* ($p < 0.05$), but with increasing duration of psoriasis, *Ent. faecium* susceptibility to antimicrobials increased ($r = 0.439$; $p = 0.004$). In general, *S. aureus* isolated from the nasopharynx of children with psoriasis had more pronounced antibiotic susceptibility than *Ent. faecium*.

Keywords: children with psoriasis, microorganisms isolated from nasopharynx, antibiotic susceptibility, antibiotic resistance.

Дані про авторів:

Мурзіна Ельвіна Олександрівна, к. мед. н., доц., докторант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології

<https://orcid.org/0000-0002-3440-0745>

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

E-mail: elvina2003@ukr.net

Літус Олександр Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології

<https://orcid.org/0000-0002-3708-2666>

E-mail: aleksandr.litus@gmail.com

Возіанова Світлана Віталіївна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології

<https://orcid.org/0000-0002-6445-3442>

E-mail: s.vozianova@gmail.com

Бардова Катерина Олексіївна, к. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології

<https://orcid.org/0000-0002-1765-7549>

E-mail: bardova29@gmail.com

Пацеля Маргарита Василівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології

<https://orcid.org/0000-0001-8832-9019>

E-mail: doktor_aleksandr@ukr.net

Яворовська Олена Олександрівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології

E-mail: elena5050999@gmail.com

В.Є. Ткач¹, В.А. Гриб¹, М.С. Волошинович¹, А.Б. Козоріз²,
В.Б. Чеховська², О.С. Вівчаренко²

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²КНП «Прикарпатський клінічний шкірно-венерологічний центр
Івано-Франківської обласної ради»

Клінічний випадок пізнього церебрального менінгovasкулярного сифілісу

Сифіліс — одна із давніх венеричних хвороб. Незважаючи на численні наукові дослідження, сифілітична інфекція уражає людство. Актуальність проблеми сифілісу визначається насамперед його соціальною значущістю. Впродовж сотні років захворюваність на венеричні хвороби, зокрема і на сифіліс, зростає в період соціальних негараздів, таких як війни, екологічні катастрофи тощо. Слід очікувати підвищення їхньої частоти і в нашому сьогоденні, під час війни росії проти України. Вже зареєстровано випадки ранніх форм сифілісу.

Ліквідація спеціалізованих медичних закладів і безконтрольне лікування хворих на сифіліс спричинять зріст захворюваності, прихованих форм з ураженням нервової системи, внутрішніх органів, опорно-рухового апарату тощо, наслідками чого стануть втрата працездатності, інвалідність, летальність. Без сумніву, лікування хворих буде проводитись переважно амбулаторно препаратами пеніциліну пролонгованої дії.

Публікація присвячена опису клінічного випадку пізнього церебрального менінгovasкулярного сифілісу у хворого, який 12 років поспіль лікувався з приводу раннього прихованого сифілісу. Ймовірною причиною нейросифілісу, на нашу думку, є використання хворим дюрантного препарату пеніциліну (бензатину бензилпеніциліну). Слід також враховувати резистентність блідій трепонеми до антибіотиків та особливості взаємодії збудника сифілісу та імунної системи хворого.

Цим повідомленням ми акцентуємо увагу сімейних лікарів, невропатологів, дерматовенерологів та лікарів інших спеціальностей на проблемі ймовірного підвищення частоти сифілісу під час війни росії проти України. Методом вибору в лікуванні хворих на сифіліс залишається парентеральне введення антибіотиків пеніцилінового ряду в умовах стаціонару з подальшим тривалим серологічним контролем. Лікування хворих на сифіліс дюрантними препаратами пеніциліну варто проводити як виняток. Віддалені результати лікування ними свідчать про досить часті випадки ускладнень, таких як нейросифіліс, вісцеральний та ранній прихований сифіліс тощо.

Ключові слова

Сифіліс, дюрантні препарати.

Сифіліс — одна із давніх венеричних хвороб. Незважаючи на численні наукові дослідження, сифілітична інфекція уражає людство. Актуальність проблеми сифілісу визначається насамперед його соціальною значущістю. Впродовж сотні років захворюваність на венеричні хвороби, зокрема і на сифіліс, зростає в період соціальних негараздів, таких як війни, екологічні катастрофи тощо. Слід очікувати частоти їхнього підвищення і в нашому сьогоденні, під час війни росії проти України. Вже реєструють випадки ранніх

форм сифілісу. У разі спалаху венеричних хвороб, зокрема сифілісу, проведена медична реформа в Україні, яка, на жаль, є недолугою і недосконалою англійською моделлю, де не враховано багаторічного досвіду української медицини, не сприятиме вирішенню проблеми. Ліквідація спеціалізованих медичних закладів і безконтрольне лікування хворих на сифіліс спричинять зріст захворюваності, прихованих форм з ураженням нервової системи, внутрішніх органів, опорно-рухового апарату тощо, наслідками чого стануть

втрата працездатності, інвалідність, летальність. Без сумніву, лікування хворих буде проводитись переважно амбулаторно препаратами пеніциліну пролонгованої дії.

У період різкого росту захворюваності на сифіліс у 90-х роках минулого століття і широко-го використання дюрантних препаратів пеніциліну навіть у тих хворих, які отримували повноцінне лікування, реєстрували випадки нейросифілісу [1, 2]. Це переконливо підтверджують статистичні дані за перше десятиліття XXI ст. [3, 4]. Попри зменшення числа хворих на сифіліс завдяки ліквідації захворювання в 90-х роках, відсоток прихованих форм, зокрема і нейросифілісу, зріс у понад два рази. Через відсутність клінічних проявів ці форми виявляють випадково за результатами серологічних обстежень хворих із соматичною патологією, а також у вагітних.

Своїм повідомленням ми звертаємо увагу насамперед сімейних лікарів, невропатологів, дерматовенерологів, педіатрів на можливий ріст захворюваності на сифіліс. У разі виявлення ранніх форм лікування хворих повинні проводити венерологи, бажано не дюрантними препаратами пеніцилінового ряду, з подальшим відповідним контролем його ефективності. Самолікування, а також лікування, яким займаються не спеціалісти, призведе до небажаних наслідків і виникнення тяжких ускладнень.

Хворий Г., 42 років, інженер, через погіршення стану здоров'я протягом останніх двох років працює охоронцем. У листопаді 2022 р. у супроводі матері звернувся до невролога (проф. В.А. Гриб) зі скаргами на порушення пам'яті, мови, загальмованість, апатію. Зі слів матері, хворіє понад 10 років. У 2016 р. звертався до невролога. За результатами обстеження патології не виявлено, проведено МРТ головного мозку. Консультований в 2020 р. в медичному центрі Фіскальної служби, де було встановлено діагноз: «Хвороба Альцгеймера? Мезотемпоральний склероз?» Упродовж року приймав мемантину гідрохлорид 20 мг і донепезил, але поліпшення стану не відмітив. У 2021 р. проведено повторне обстеження: МРТ головного мозку, за даними якої було виявлено ознаки мезіального склерозу, ЕЕГ — епіактивність в лобних відведеннях правої півкулі. Окрім цього, під час огляду невролог з'ясував, що в 2010 р. хворий отримував лікування з приводу сифілісу, в зв'язку з чим направив його на консультацію до нашої клініки. За результатами обстеження і на підставі архівних документів підтверджено, що пацієнт лікувався амбулаторно з приводу раннього прихованого сифілісу дюрантним препаратом пеніциліну — бензатину бензилпеніциліном. Протягом двох років пере-

бував на обліку і проходив сероконтроль. Реакція Вассермана негативувалась.

Хворому проведено комплексне обстеження: реакція пасивної гемаглютинації — позитивна, імунохроматографія — позитивна, імуноферментний аналіз на IgM — негативний, імуноферментний аналіз на IgG — позитивний — 2,81 (норма до 0,304), сумарні антитіла до блідої трепонеми — 6,22 (норма — до 0,9), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) сироватки крові — позитивна. Загальний аналіз крові і сечі — без відхилень від норми. Загальний білок — 67,44 мкм/л, загальний білірубін — 19,33 мкмоль/л, прямий білірубін — 1,4 мкмоль/л, холестерин — 6,01 ммоль/л, сечовина — 4,05 мм/л, креатинін — 80,59 мкм/л, АлТ — 21,2 Од/л, АсТ — 20,1 Од/л. Неврологічний стан: черевні, колінні, ахіллові рефлекси збережені, больова і температурна чутливість не порушена, стійкість в позі Ромберга, пальцево-носова проба негативна. Пацієнт скаржився на нечастий і незначний головний біль, запаморочення, забудькуватість, повільність мови, астенизацію. За даними спинномозкової пункції відзначено підвищення внутрішньоканального тиску. Реакція імунофлюоресценції, реакція іммобілізації блідох трепонем і ПЛР — позитивні. Цитологічне дослідження ліквору — виражений плеоцитоз із переважанням нейтрофільних гранулоцитів ($700 \cdot 10^6$ /л, білок — 0,43 г/л). Мікрореакція преципітації — позитивна.

Хворого проконсультували офтальмолог, який діагностував ангіопатію обох очей, а також терапевт — патології не виявлено.

На основі анамнезу і даних клінічних та лабораторних досліджень діагностовано пізній церебральний менінгоvasкулярний нейросифіліс. Хворого госпіталізовано, призначено пеніцилін G по 2 млн МО двічі на день внутрішньовенно протягом 14 днів, вітаміни B₁ і B₁₂, тилорон, пірацетам. Повторний курс комплексної терапії проведено через 2 міс. Після лікування стан незначно покращився, у пацієнта виник інтерес до життя, він почав цікавитись політичними подіями, читати книжки, частково відновилася пам'ять, переказував прочитане та побачене по телебаченню. Мікрореакція преципітації із сироваткою крові — -/+, реакція пасивної гемаглютинації, імунохроматографія, імуноферментний аналіз на IgM, імуноферментний аналіз на IgG — -/+, імуноферментний аналіз сумарний, ПЛР сироватки крові — негативні.

Хворого продовжують спостерігати венеролог і невропатолог. Госпіталізований в неврологічне відділення обласної клінічної лікарні для обстеження з метою визначення групи інвалідності.

Цим повідомленням ми акцентуємо увагу сімейних лікарів, невропатологів, дерматовенерологів та лікарів інших спеціальностей на проблемі ймовірного підвищення частоти сифілісу під час війни росії проти України. Методом вибору в лікуванні хворих на сифіліс залишається парентеральне введення антибіотиків пеніцилінового

ряду в умовах стаціонару з подальшим тривалим серологічним контролем. Лікування сифілісу дурантними препаратами пеніциліну варто проводити як виняток. Віддалені результати їхнього застосування свідчать про досить часті випадки ускладнень, таких як нейросифіліс, вісцеральний та ранній прихований сифіліс тощо.

Список літератури

1. Кравченко ВГ, Степаненко ВІ. Аналітичний огляд рівня захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом, у період 1945–2017 рр. та можливі перспективні заходи щодо зниження їхньої поширеності в Україні // Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2018;30:5-21. doi: 10.30978/UJDVK2018-3-15.
2. Кравченко ВГ, Степаненко ВІ, Дашук АМ, Кравченко АВ. Завдання, недоліки і застереження під час реалізації реформування спеціалізованої дерматовенерологічної ланки охорони здоров'я. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2021;4:5-10. doi: 10.30978/UJDVK2021-4-5.
3. Мавров ГІ, Баркалова ЕЛ. Нейросифіліс: епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск. 2014;1:10-20. <https://kiai.com.ua/ua/archive/2014/1/article-967/neirosifilis-epidemiologiya-patogenez-klinika-diaagnostika-likuvannya>.
4. Kharina K., Shepel V., Sazonova T. Special aspects of the course and diagnosis of neurosyphilis on the example of a clinical case. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;7:116-121. <https://periodicals.karazin.ua/apmm/article/view/17327>.

V.Ye. Tkach¹, V.A. Hryb¹, M.S. Voloshynovych¹, A.B. Kozoriz²,
V.B. Chekhovska², O.S. Vivcharenko²

¹ *Ivano-Frankivsk National Medical University*

² *MNPE «Precarpathian Clinical Skin and Venereological Centre of Ivano-Frankivsk Regional Council»*

Clinical case of latent cerebral meningovascular syphilis

Syphilis is one of the oldest known sexually transmitted diseases. Despite numerous scientific studies, syphilis infection affects humanity. The relevance of the syphilis problem is primarily determined by social factors. For hundreds of years, the incidence of sexually transmitted diseases, including syphilis, has been increasing in times of social disruption, such as wars, environmental disasters, etc. We should expect their growth at present, the time of the Ukrainian-russian war. Cases of early forms of syphilis are already being registered.

The elimination of specialised medical institutions and uncontrolled treatment of syphilis patients will lead to an increase in the incidence of latent forms with damage to the nervous system, internal organs, musculoskeletal system, etc. As a result, it will cause the loss of working capacity, disability, and mortality. Undoubtedly, patients will be treated mainly on an outpatient basis with penicillin of prolonged action.

The publication is devoted to the description of a clinical case of latent cerebral meningovascular syphilis in a patient who had been treated for early latent syphilis for 12 consecutive years. The probable cause of neurosyphilis, in our opinion, is the patient's use of a durant drug to penicillin (benzathini benzylpenicillinum). We cannot ignore the resistance of *Treponema pallidum* to antibiotics and the specifics of the interaction between the syphilis pathogen and the patient's immune system.

With this message, we draw the attention of family doctors, neurologists, dermatovenerologists and other specialists to the possible increase in syphilis incidence due to the war of russia against Ukraine. Parenteral administration of penicillin antibiotics in hospital setting, followed by long-term serological monitoring, remains the method of choice in the treatment of syphilis. Treatment of syphilis with durant drugs of penicillin should be carried out as an exception. Long-term results of treatment with these medications indicate relatively frequent cases of complications, such as neurosyphilis, visceral and early latent syphilis, etc.

Keywords: syphilis, durant drugs.

Дані про авторів:

Ткач Василь Євтихійович, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології

<http://orcid.org/0000-0001-5560-3923>

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Г. Крука, 7/1

E-mail: des1ua@gmail.com

Гриб Вікторія Анатоліївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри неврології та нейрохірургії

Волошинович Мар'ян Стефанович, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології

Козоріз Андрій Богданович, лікар-дерматовенеролог

Чеховська Валентина Богданівна, лікар-дерматовенеролог, зав. стаціонарного відділення

Вівчаренко Оксана Степанівна, зав. клініко-діагностичної лабораторії

Л.А. Болотна

Харківський національний медичний університет

Сорокарічний досвід застосування ізотретиноїну в лікуванні акне: ефективність, оптимальне дозування, рецидиви

Мета роботи — проаналізувати вітчизняні та іноземні джерела літератури щодо застосування системного ізотретиноїну (СІ) в лікуванні хворих з акне; зосередити увагу на аспектах еволюції молекули ізотретиноїну, нових шляхах дії та режимах дозування препарату, ефективності терапії, рецидивах і прогностичних факторах їхнього розвитку.

Матеріали та методи. Проведено аналіз публікацій (систематичні огляди, клінічні випробування та обсерваційні дослідження) з баз даних Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, PubMed, MEDLINE, Web of Science та Scopus до червня 2023 р. Критеріями пошуку визначено слова: «акне», «системна терапія», «ізотретиноїн», «ізотретиноїн-LIDOSE», «механізм дії», «ефективність», «добова доза», «кумулятивна доза», «рецидиви» та їхні аналоги англійською мовою. Остаточний вибір 60 джерел засновано на судженнях автора про їхню повноту і значущість для вирішення поставленої мети.

Результати та обговорення. Клінічна ефективність СІ зумовлена його потужною дією на провідні ланки патогенезу: гіперпроліферацію фолікулярних кератиноцитів, гіперактивність себоцитів, надмірну колонізацію *Cutibacterium acnes* та імуноопосередковане запалення. Проведено порівняльний аналіз двох існуючих в Україні форм СІ, визначено переваги ізотретиноїну-LIDOSE порівняно зі стандартним ізотретиноїном, який застосовують у клінічній практиці. Неможливо зробити остаточний висновок щодо показань до застосування СІ при акне, оскільки існують суперечливі рекомендації і поправки між національними настановами (США, Велика Британія, Канада) та міжнародним консенсусом Глобального альянсу. Нині, крім СІ у стандартних добових дозах, у лікуванні хворих із середньотяжкими і легкими формами акне запропоновано використовувати низку схем, які передбачають певне зниження відповідних доз препарату, що зменшує ризик виникнення побічних ефектів і має достатню терапевтичну ефективність. Описано переваги та недоліки стандартних, високодозових і низькодозових схем призначення ізотретиноїну з точки зору ефективності, тривалості ремісії, частоти рецидивів.

Висновки. Ізотретиноїн має найвищий профіль клінічної ефективності, є засобом лікування хворих з тяжкими і середньотяжкими формами акне, забезпечує стійкий терапевтичний ефект при застосуванні в стандартних (0,5–1 мг/кг на добу) або високих добових дозах (вище 1 мг/кг). Лікування хворих з акне середнього і легкого ступеня тяжкості СІ у низьких добових дозах (нижче 0,5 мг/кг) зумовлює збереження ефективності терапії при поліпшенні переносності і зниженні можливого ризику виникнення побічних ефектів. Визначено, що швидкість регресу клінічних виявів акне не залежить від добової дози (низька, стандартна, висока), але частота рецидивів зростає у пацієнтів, які отримували СІ в низьких дозах. Ефективність лікування вища при застосуванні СІ у фіксованих (щодобових) стандартних, низьких або високих дозах порівняно з періодичним використанням (через день, протягом 1 тиж або 10 днів щомісяця). Досягнення кумулятивної дози (від 120 до 150 мг/кг) підтримується результатами клінічних досліджень, консенсусами і дерматологічною практикою. Тривалість терапії СІ в стандартних дозах становить 16–24 тиж, в низьких — понад 8 міс, її визначають індивідуально до досягнення клінічного ефекту. У випадках більш раннього регресу виявів акне, коли хворі не досягли кумулятивної дози, слід продовжувати лікування СІ до повного регресу висипів та ще протягом 4–8 тиж. Застосування ізотретиноїну-LIDOSE завдяки його екстрабідоступності, високій розчинності, незалежності від прийому їжі дає змогу отримати кращі клінічні результати та підвищити комплаєнтність лікування хворих на акне.

Ключові слова

Акне, системне лікування, стандартний ізотретиноїн, ізотретиноїн-LIDOSE, механізм дії, ефективність, режим дозування, рецидиви.

Акне — хронічне запальне імуноопосередковане захворювання сально-волосяного фолікула шкіри, одне з найпоширеніших у світі, яким страждає 9,4 % населення Землі [3, 5, 41, 51]. Почавшись у пубертатному віці, захворювання самостійно регресує у 60 % хворих у міру дорослішання, але у 40 % пацієнтів може існувати до 30 років і довше. Нині відзначається збільшення кількості хворих, особливо жінок, з пізніми формами акне, а також пацієнтів із середньотяжкими і тяжкими формами дерматозу (20—35 %) [5, 51].

Хронічний, здебільшого прогресуючий перебіг акне, локалізація висипів переважно на обличчі, косметичні недоліки (дисхромічні і рубцеві зміни шкіри) знижують якість життя пацієнтів і спричиняють значний дискомфорт навіть за наявності нетяжких виявів дерматозу [11, 32, 35, 51]. Тяжкі форми акне пов'язані з високим ризиком завершених суїцидів. З огляду на це лікування має бути ефективним, своєчасним (раннім), тривалим, із переходом на підтримувальну терапію. За необхідності його слід проводити у взаємодії з іншими фахівцями.

Незважаючи на активне вивчення причин та механізмів розвитку акне, лікування хворих, як і раніше, супроводжується певними складнощами. Вибір методу терапії залежить від клінічної форми і тяжкості дерматозу: за легкого ступеня використовують тільки засоби зовнішньої дії, за помірною і тяжкою — показано призначення препаратів системної дії: антибіотиків, гормональних засобів, синтетичних ретиноїдів [6, 14, 39, 58].

Мета роботи — проаналізувати вітчизняні та іноземні джерела літератури щодо застосування системного ізотретиноїну (СІ) в лікуванні хворих з акне, зосередити увагу на аспектах еволюції молекули ізотретиноїну, нових шляхах дії та режимах дозування препарату, ефективності терапії, рецидивах і прогностичних факторах їхнього розвитку.

Матеріали та методи

Проведено аналіз публікацій (систематичні огляди, клінічні випробування та обсерваційні дослідження) з баз даних Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, PubMed, MEDLINE, Web of Science та Scopus до червня 2023 р. Критеріями пошуку визначено слова: «акне», «системна терапія», «ізотретиноїн», «ізотретиноїн-LIDOSE», «механізм дії», «ефективність», «добова доза», «кумулятивна доза», «рецидиви» та їхні аналоги англійською мовою. Остаточний вибір 60 джерел засновано на судженнях автора про їхню повноту і значущість для вирішення поставленої мети.

Результати та обговорення

Ізотретиноїн стандартний (традиційний)

Ізотретиноїн (2Z,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)nona-2,4,6,8-tetraenoic acid), відомий також як 13-цис-ретиноєва кислота, є ретиноїдом першого покоління і похідним вітаміну А [26, 40]. Ізотретиноїн — єдиний системний засіб першої лінії для терапії тяжких (нодулокістозних чи конглобатних) форм акне, які не реагують на традиційне лікування. Ізотретиноїн, схвалений у травні 1982 р. FDA (Food and Drug Administration, США) для перорального застосування, здійснив революцію в лікуванні хворих з акне. З часом СІ виявився основним фармакологічним засобом у лікуванні пацієнтів не тільки з тяжкими формами акне, а й став препаратом другої лінії при акне помірного перебігу, стійкому до пероральних антибіотиків, іноді при легких запальних формах акне [14, 25, 31, 58]. Протягом кількох десятиліть мільйони пацієнтів отримали СІ для лікування акне (звичайні вугрі) та інших захворювань шкіри (з nereкомендованих показань) — розацеа, себореїного дерматиту, гнійного гідраденіту, іхтіозиформних дерматозів, деяких форм злоякісних захворювань (шкірна Т-клітинна лімфома, нейробластома) тощо [24, 45].

СІ є найефективнішим препаратом, що потужно впливає на відомі сьогодні чотири провідні ланки патогенезу: гіперпроліферацію фолікулярних кератиноцитів, гіперактивність себоцитів, надмірну колонізацію *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) та імуноопосередковане запалення [16, 19, 31, 56]. З позицій доказової медицини ізотретиноїн визнаний єдиним препаратом, який зумовлює тривалу ремісію захворювання або одужання 80—90 % хворих та має позитивний ефект майже в 100 % випадків, причому за обмежений час (16—20 тиж). Ефективність препарату протягом останніх років задокументована у численних публікаціях, у тому числі систематичних оглядах та метааналізах [2, 5, 6, 18, 54].

Ізотретиноїн для перорального застосування є ізомером повністю транс-ретиноєвої кислоти, синтезований в 1955 р., однак ера вивчення молекулярних механізмів дії ретиноїдів почалась у 1987 р. з відкриттям ядерних рецепторів до ретиноєвої кислоти. Препарат регулює експресію генів, впливаючи на фактори ядерної транскрипції, що діють на клітинну проліферацію, диференціювання, апоптоз і морфогенез клітин, зокрема сально-волосяного фолікула. Ретиноїди також пригнічують ріст злоякісних клітин і прогресування пухлини, здійснюють імуномодулювальну дію та змінюють когезію клітин [32, 56].

СІ метаболізується в печінці мікросомальною ферментною системою цитохрому Р-450 (СYP), головним чином СYP2С8, СYP2С9, СYP3А4 і СYP2В6 ізоферментів. Клінічна ефективність пояснюється внутрішньоклітинною ізомеризацією ізотретиноїну на молекули — повністю транс-ретиноєву (АТРА) і 9-цис-ретиноєву кислоту, які потім окислюються до найактивніших і найстабільніших метаболітів (відповідно 4-оксо-13-цис-ретиноєвої кислоти і 4-оксо-9-цис-ретиноєвої кислоти) [26, 45, 56]. Ефекти ретиноїдів опосередковуються їхнім зв'язуванням і активацією рецепторів ретиноєвої кислоти (RAR) і ретиноїду Х (RXR), які регулюють транскрипцію генів, залучених до нормального росту та диференціювання [14, 47]. Ретиноїди здатні знижувати або посилювати експресію різних генів і втручатися в клітинні процеси. Визначено, що СІ впливає на понад 500 генів, з яких 300 мають активну регуляцію, а 200 — знижену [47]. Ізотретиноїн має вищу спорідненість до RXR, але загалом спорідненість є низькою як для RAR, так і для RXR [14, 32]. Ефекти АТРА також опосередковуються негеномними сигнальними шляхами, такими як мітоген-активована протеїнкіназа (МАРК) і протеїнкіназа А (РКА).

Виражений себостатичний ефект (зниження секреції на 80–90 %, зміна складу шкірного сала протягом 4–6 тиж, зменшення розміру сальних залоз у 10 разів за 12 тиж терапії) є результатом впливу 4-оксо-9-цис-ретиноєвої кислоти на α -рецептори RXR себоцитів. Через 6 тиж від початку прийому препарату ліпідний склад шкірного сала змінюється за рахунок зниження фракції гліцеридів на 36 %, підвищення вмісту вільних стеролів на 34 %, керамідів — на 19 % і корелює з ослабленням комедогенезу. Важливими перевагами СІ є здатність не тільки швидко знижувати секрецію шкірного сала, але й зберігати її на низькому рівні протягом тривалого часу (кілька місяців і навіть років) після відміни препарату, а також зменшувати розмір сальних залоз [9]. Встановлено дозозалежне зменшення розмірів та площі перерізу сальних залоз, продукції їхнього секрету, стимуляції апоптозу себоцитів та гістологічних змін, таких як локальний колапс залоз, фолікулярна атрофія та переважання недиференційованих ацинарних клітин [14, 20, 41].

Ретиноїди, включаючи ізотретиноїн, стимулюють експресію гена *p53*, який вважають ключовим провідником між активацією і пригніченням сигнальних шляхів, таких як апоптоз і ліпогенез [37]. Існує також кілька недостатньо вивчених механізмів, які, імовірно, можна пояснити взаємодією АТРА з Forkhead Box Protein O1 (FOXO1) і FOXO3. Активація цього

білка через вплив на рецептор γ , що активується проліфератором пероксисом (PPAR- γ), рецептор протеїну 1с, який пов'язує регуляторний елемент стеролу (SREBP-1с), послаблює ліпогенез. Досліджують роль інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) і його рецептора, FOXO3 та інших сигнальних шляхів у пригніченні себогенезу та індукованому апоптозі себоцитів [9, 16, 35].

Хоча ізотретиноїн не виявляє безпосередньої протимікробної дії, на тлі його застосування відбувається достовірне зменшення кількості *S. acnes*. Цей ефект перевищує такий антибіотиків для зовнішнього та системного застосування і, як припускають, є наслідком зміни складу і кількості внутрішньофолікулярних ліпідів та підвищення рівня антимікробних пептидів (дермцидину, дефензину та ін.) [11, 41].

Інші відомі механізми дії СІ (зокрема 4-оксо-13-цис-ретиноєвої кислоти) полягають в нормалізації акроінфундибулярної гіперкератинізації, інгібуванні продукції цитокератинів 1, 10 і 14, філагрину та матриксних металопротеїназ (ММР), а також підвищенні рівня цитокератинів 7, 13 і 19, ламініну В₁ та інтерлейкіну-1. Ефектами цього є зменшення розміру і ослаблення адгезії корнеоцитів, індукція апоптозу клітин та імунної регуляції [32, 36, 56]. Ізотретиноїн модулює запалення через негативну регуляцію Toll-подібних рецепторів 2 і 4 (TLR-2 і -4) на кератиноцитах, себоцитах, макрофагах, пригнічує запальну Т-клітинну реакцію, опосередковану Т-хелперами 17-го типу, медіатори запалення (лейкотрієн В₄) і хемотаксис моноцитів [17, 42].

Останніми роками виявлено локальну антиандрогенну дію за рахунок конкурентного інгібування ензимів ретинолдегідрогеназ і зниження експресії андрогенних рецепторів у шкірі хворих після 12 тиж лікування СІ, а також зниження рівня сироваткового вільного тестостерону у жінок із синдромом полікістозних яєчників через 6 міс терапії [7, 43]. Встановлено тривалий вплив ізотретиноїну на фактори вродженого імунітету та запалення, зокрема за рахунок зменшення експресії TLR-2 на моноцитах у пацієнтів з тяжкими формами акне протягом 6 міс після припинення системної терапії, що пояснює клінічне одужання або стійке поліпшення стану хворих [16, 32]. Крім того, ізотретиноїн впливає на біоплівку, знижуючи ризик розвитку резистентності, сприяє нормалізації реакції вродженого імунітету, а зовсім недавно встановлено позитивний вплив на мікробіом — збільшення β -різноманітності, зменшення відносної чисельності *S. acnes*, зміну різноманіття штамів *S. acnes* у ластерах SLST А та D [3, 41]. Доведено, що

ізотретиноїн знижує активність MMP-1, -3, -13, що відіграють роль у формуванні рубців, і підвищує активність тканинних інгібіторів зазначених протеїназ.

Ізотретиноїн та його метаболіти впливають на значну кількість типів клітин людини, ядерні рецептори можуть експресуватися не тільки в епідермальних кератиноцитах, а й у нейронах гіпокампа, клітинах нервового гребеня, слизової оболонки, волосяного фолікула, скелетних м'язів та ін. [14, 28]. Відносна відсутність рецепторної специфічності пояснює широкий спектр можливих побічних ефектів препарату (помірне підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові, сухість шкіри, слизової оболонки очей і носа, носова кровотеча, кон'юнктивіт, головний біль, випадання волосся, міалгія тощо). Апоптоз є основним і об'єднувальним механізмом побічних ефектів CI [36]. Клінічні (шкірно-слизові) та лабораторні (функція печінки і ліпідний профіль) побічні ефекти залежать від дози, вони є передбачуваними, керованими і оборотними, за винятком тератогенності. У низці випадків небажані явища можуть стати перешкодою для досягнення пацієнтом необхідної сумарної курсової (кумулятивної) дози препарату та зрештою зумовити рецидив захворювання. У таких випадках препарат можна застосовувати у добових дозах нижче 0,5 мг/кг, що дає змогу не тільки мінімізувати можливі ефекти стандартної терапії, а й розширити терапевтичні можливості.

Пероральне застосування традиційного (стандартного) ізотретиноїну протягом тривалого часу асоціювалося з проблемами низької біодоступності (25 %) та залежності від споживання їжі [33]. Ізотретиноїн рекомендовано приймати щоденно з висококалорійною їжею (800–1000 кал) із високим вмістом жиру (50 г), щоб максимізувати всмоктування, але багато пацієнтів не дотримуються цієї рекомендації. Абсорбція CI в травному тракті зменшується на 63 % за умови його застосування натще. Слід зазначити, що понад 50 % хлопців і 66 % дівчат підліткового віку регулярно пропускають сніданок, навіть молоді люди без надлишкової маси тіла також уникають їжі з високим вмістом жиру [46, 60]. Майже у 60 % пацієнтів, які приймали CI без вживання жирної їжі або взагалі натще, відзначено вищу частоту та більш ранній початок рецидивів акне через зниження кумулятивного системного впливу [21]. Щоб вирішити проблему змінної біодоступності CI, протягом багатьох років дослідники за допомогою сучасних технологій намагалися вдосконалити препарат і покращити його здатність до всмоктування і розчинності.

Ізотретиноїн-LIDOSE

Зважаючи на низьку біодоступність CI, в лабораторіях SMB S.A. (Бельгія) було створено формулу CI (друга негенерична рецептура CI) за технологією LIDOSE® (тверда желатинова капсула, заповнена рідким або напіврідким ліпідним вмістом, що складається з ізотретиноїну) з підвищеною біодоступністю. Діюча речовина в капсулі поєднується з амфифільними наповнювачами з гідрофільними і ліпофільними властивостями (соєва олія, гелюцир та СПАН), кожен з яких сприяє збільшенню розчиненої частини ізотретиноїну (із 40 до 55 %), утворює тонкодисперсну емульсію в кишечнику, що підвищує всмоктування у водному середовищі травного тракту і концентрацію ізотретиноїну в плазмі крові [27, 57]. Завдяки технології LIDOSE розчинна фракція ізотретиноїну збільшується на 13,5 %, нерозчинна фракція, відповідальна за побічні ефекти з боку травного тракту, зменшується на 50 %, біодоступність препарату зростає на 20 %, що дає можливість знизити добову та курсову дози ізотретиноїну на 20 %. Це допомагає підтримувати стабільніший вміст ізотретиноїну під час лікування, що позитивно впливає на клінічні результати та покращує прогноз порівняно з таким у разі застосування звичайного ізотретиноїну. Є достовірні порівняльні дослідження з оцінкою фармакокінетичного профілю та біоеквівалентності ізотретиноїну-LIDOSE, результати яких підтверджують, що плазмовий рівень ізотретиноїну після застосування в дозі 8 і 16 мг є аналогічним такому традиційного ізотретиноїну в дозах 10 і 20 мг. Застосування ізотретиноїну-LIDOSE не пов'язане з прийомом їжі, препарат можна приймати натще [59].

Усі переваги дали змогу у травні 2012 р. FDA схвалити CI з екстрабіодоступністю під міжнародною назвою ізотретиноїн-LIDOSE. Це відкрило новий етап результативного лікування пацієнтів з акне, які отримали можливість незалежно від їжі приймати препарат, що значно полегшило підрахунок курсової дози та загалом покращило менеджмент акне. У нашій країні така інноваційна форма ізотретиноїну відома під назвою «Акнетін» (виробник – компанія «Ядран», Хорватія) і представлена у капсулах по 8 і 16 мг. Ефективність і безпеку ізотретиноїну-LIDOSE продемонстровано в клінічних дослідженнях [57, 59]. У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому 20-тижневому клінічному дослідженні за участю 925 пацієнтів з тяжкими формами акне підтверджено високу ефективність ізотретиноїну-LIDOSE [30]. У IV фазі клінічного дослідження 197 пацієнтів з тяжкими вузлуватими-кістозними формами акне, які отримували ізотретиноїн-LIDOSE двічі на день незалежно

від їжі протягом 20 тиж, мали частоту рецидивів на нижньому рівні опублікованих значень для СІ протягом щонайменше 104 тиж після лікування і при більш довгостроковій ефективності [22]. Ізотретиноїн-LIDOSE, який 197 чоловіків та жінок з тяжкими формами акне приймали двічі на день незалежно від їжі протягом 20 тиж (сукупна доза — 120–150 мг/кг), суттєво покращив перебіг дерматозу та підвищив якість життя хворих. Позитивні зміни, які спостерігали вже на 4-му тижні, продовжувалися протягом усього періоду лікування [59].

Доступність ізотретиноїну-LIDOSE має переваги в клінічній практиці. По-перше, покращується дотримання пацієнтом правил прийому препарату завдяки меншій харчовій залежності, більш гнучкому дозуванню, легшій інтеграції терапії акне в режим дня пацієнта. По-друге, краща абсорбція та біодоступність активної речовини дають можливість досягти оптимального накопичення кумулятивної дози та еквівалентної ефективності у разі застосування препарату в нижчій дозі (0,4–0,8 мг на 1 кг маси тіла) і тим самим підвищити ефективність терапії та знизити частоту виникнення рецидивів порівняно з такими за використання стандартного СІ.

Показання

Щодо показань до застосування СІ при акне неможливо зробити остаточний висновок, оскільки існують суперечливі рекомендації і поправки між національними настановами (США, Велика Британія, Канада) та міжнародним консенсусом глобального альянсу. Результати численних досліджень дали змогу розширити показання до призначення СІ при акне. Нині показаннями до перорального застосування ізотретиноїну є тяжкі форми акне (нодулокістозні, конглобатні); середньотяжкі (помірні) акне (вузлуваті-кістозні і папулопустульозні), що не піддаються традиційному лікуванню (пероральні антибіотики і топічні засоби), акне тулуба; акне, що супроводжуються вираженими психоемоційними розладами (депресія, дисморфобія) з приводу дерматозу (зокрема і при легких формах акне); схильність до регресу акне з утворенням рубців [25, 39, 52]. Нещодавно розширено показання до застосування перорального ізотретиноїну. Низькодозовий режим застосування препарату ефективний при гіперсеборей та помірних запальних формах акне, які не реагують на системні антибіотики. Важливо лікувати акне якомога раніше, щоб уникнути шрамів і психологічних наслідків.

Проте є низка невирішених проблем, пов'язаних із призначенням СІ. Індивідуальну добову

дозу препарату визначають залежно від маси тіла пацієнта, тяжкості акне, наявності інших супутніх захворювань, а також розвитку побічних ефектів. У науковій літературі досі точаться суперечки щодо оптимальних добових та курсових доз препарату, переслідуючи мету, з одного боку, знизити ймовірність розвитку небажаних явищ, а з іншого — досягти стійкої клінічної ремісії або одужання у більшості пацієнтів.

Режими дозування

Після схвалення перорального ізотретиноїну для лікування хворих з акне визначено такі тенденції дозування: 1 мг/кг на добу, знизена добова доза (0,5 мг/кг) протягом першого місяця, низьке дозування, переривчасте дозування, високе дозування. Порівняння різних режимів дозування СІ наведено в систематичному огляді, який включав 32 дослідження із загальною вибіркою 5245 пацієнтів з різними виявами акне, в тому числі 15 рандомізованих контрольованих випробувань, опублікованих до липня 2022 р. [20].

Рекомендована оптимальна початкова доза ізотретиноїну (традиційне дозування) становить 0,5 мг/кг терміном до 4 тиж, щоб мінімізувати загострення на початку лікування. За умов гарної переносності препарату дозу підвищують до 1 мг/кг на добу. Стандартна рекомендована доза СІ становить 0,5–1 мг/кг на добу (для традиційного ізотретиноїну) чи 0,4–0,8 мг/кг на добу (для ізотретиноїну-LIDOSE) протягом 16–24 тиж. Лікування продовжують до досягнення кумулятивної дози, яка підтверджена результатами клінічних випробувань, настановами (Американська академія дерматології), Європейським агентством з лікарських засобів (EMA), дерматологічною практикою, і становить відповідно для різних форм СІ 120–150 мг/кг (СІ) і 100–120 мг/кг (ізотретиноїн-LIDOSE) [4, 5, 16, 26, 31, 45, 58]. Слід зазначити, що існує надзвичайно висока ймовірність рецидиву акне після припинення терапії, якщо кумулятивна доза не досягнута. G.M. White та співавт. [55] дійшли висновку, що рецидиви акне вище (92 %) у пацієнтів, які отримували СІ в кумулятивній дозі < 100 мг/кг, порівняно з показниками у хворих, що досягли кумулятивної дози > 100 мг/кг (61 %). Значущість досягнення кумулятивної дози підкреслена і в дослідженні, проведеному A. Liu та співавт. [34], що включало 405 хворих, які отримували СІ в дозі > 150 мг/кг. При цьому рецидиви виникли в 23,2 % випадків, здебільшого протягом перших 2 років після завершення курсу лікування. Отже, за досягнення цільової кумулятивної дози СІ ймовірність тривалої ремісії є максимальною.

При застосуванні препарату у 80 % пацієнтів з акне спостерігали стійку ремісію [4, 6, 31, 47, 54]. Результати першого дослідження ефективності ізотретиноїну при тяжких формах акне наведено в літературі у 1979 р. [44]. Спочатку хворим призначали препарат в дозі 1 мг/кг на добу, потім її підвищували з інтервалом 2–4 тиж до досягнення помітного терапевтичного ефекту або виникнення виявів токсичності, що обмежували дозу. При цьому в 92,8 % випадків було досягнуто регресу висипів, середня кумулятивна доза у 14 пацієнтів, які завершили 16-тижневу терапію, становила 140 мг/кг, а добова доза коливалася в межах 1–3,3 мг/кг (в середньому 2 мг/кг).

Результати багатоцентрового сліпого клінічного дослідження лікування 150 хворих з нодулокістозними акне визначили залежність ремісії від добової дози препарату [50]. Потребували повторного лікування ізотретиноїном 42 % пацієнтів, які отримували його щодоби по 0,1 мг/кг, 20 % – серед тих, кому рекомендували препарат у дозі 0,5 мг/кг на добу, і 10 %, які приймали СІ у добовій дозі 1 мг/кг щодня. Інші дослідники отримали подібні результати під час 5-річного спостереження за 299 хворими, які лікувалися СІ. Призначали повторні курси лікування в 22,7% випадків, при цьому вищу частоту рецидивів відзначено у хворих, які приймали препарат у добовій дозі 0,5 мг/кг, порівняно з пацієнтами, що отримували його в дозі 1 мг/кг на добу.

В останнє десятиліття почастишали випадки застосування альтернативних схем дозування перорального ізотретиноїну. Низькодозові (переривчасті та фіксовані схеми) режими призначення СІ (0,2–0,4 мг/кг) застосовано з різним ступенем успіху лікування акне (регрес досягнуто у 75–85 % хворих), в основному при помірних або легких формах, а також для зниження ризику виникнення деяких побічних ефектів (індуковане ізотретиноїном загострення та надмірне утворення рубців) [10, 47]. Для лікування ефективна низькодозова переривчаста схема, яку призначають, починаючи з 0,5 мг/кг на день 10 днів кожного місяця протягом 6–7 міс [10, 12]. Схеми фіксованих низьких доз мають різні протоколи: 20 мг на день і 20 мг через день можуть бути ефективними за помірною ступеня тяжкості дерматозу [12]. Це зазвичай означає лікування протягом 8–11 міс залежно від тяжкості акне та інших характеристик пацієнтів. Доцільно приймати СІ до повного зникнення висипів. Бажано продовжувати лікування протягом наступних кількох місяців у дозі 5–10 мг/добу (або 10 мг через день) для зниження ризику рецидиву [31]. На відміну від високих нижчі дози СІ сприяють швидкому відновленню функції

сальних залоз, тому необхідне тривале застосування препарату (1–2 міс після повного вирішення процесу) для оптимізації накопичувального впливу протягом курсу лікування. Перевага гнучкого підходу до вибору дози полягає в тому, що у пацієнтів відбувається максимізація терапевтичного результату і мінімізація побічних реакцій [14, 31, 44]. Лікування необхідно продовжувати тривалий час, впродовж якого можуть виникати ідіосинкратичні побічні реакції. Жінкам дітородного віку протягом тривалого часу слід обов'язково уникати зачаття.

Іншим альтернативним варіантом є призначення СІ у високих дозах (вище 1 мг/кг на добу) до досягнення кумулятивної дози не нижче 150 мг/кг, що може сприяти зниженню частоти рецидивів і зменшенню необхідності проведення повторних курсів лікування [15]. Протягом 6 міс 116 пацієнтів приймали СІ у різних дозах: одна група отримувала препарат в кумулятивній дозі < 220 мг/кг (у середньому 170 мг/кг, добова доза – 1 мг/кг), інша – в кумулятивній дозі > 220 мг/кг (у середньому 309 мг/кг, добова доза – 1,7 мг/кг). Встановлено, що рецидиви виникли у 47,4 % хворих у разі прийому СІ в низькій дозі проти 26,9 % – при застосуванні у високій.

Результати свідчать про значну ефективність СІ у вищих дозах для лікування акне та зниження частоти рецидивів. Тяжка форма акне краще реагує на звичайні або високі фіксовані добові дози ізотретиноїну. За акне легкого та середнього ступеня тяжкості, коли було призначено пероральний ізотретиноїн, швидкість регресу висипів була порівнянною з такою за використання препарату в низькій, звичайній або високій дозі. Незважаючи на це, частота рецидиву була вищою у тих, хто отримував СІ у нижчій дозі. Тяжкість шкірно-слизових побічних ефектів посилюється з підвищенням дози ізотретиноїну.

Пацієнтам з акне, які мають тяжку супутню патологію (цукровий діабет, хвороба Крона, виразковий коліт, хронічна ниркова недостатність, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура та ін.), необхідно проводити корекцію добової та кумулятивної доз перорального ізотретиноїну [33].

Протоколи лікування хворих з акне із використанням СІ значно відрізняються, не існує стандартизованих протоколів використання препарату. Рекомендації щодо застосування СІ в міжнародних настановах при акне узагальнено в таблиці.

Експерти Глобального альянсу з поліпшення результатів лікування акне (2017) і Британської асоціації дерматологів (2021) дійшли висновку, що кращих результатів можна досягти, призначаючи СІ у стандартній рекомендованій дозі –

Таблиця. **Настанови щодо використання ізотретиноїну в лікуванні хворих з акне**

Джерело	Рекомендації і коментар*
Європейська науково-обґрунтована (S3) настанова щодо лікування акне — оновлення 2016 р. (Nast A., 2016) [39]	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжкі вузлуваті акне/конглобатні акне • Тяжкі папулопустульозні акне/помірні вузлуваті акне <p><i>*При тяжких папулопустульозних акне чи помірних вузлуватих акне можна рекомендувати дозу 0,3–0,5 мг/кг на добу. За наявності конглобатних вузлів рекомендована доза становить $\geq 0,5$ мг/кг на добу. Тривалість терапії — не менше 6 міс. У разі недостатньої відповіді термін лікування може бути подовжено</i></p>
Рекомендації щодо лікування вульгарних акне Американської академії дерматології (Zaenglein A.L. et al., 2016) [58]	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжкі нодулярні акне • Акне середнього ступеня тяжкості, які не піддаються лікуванню, або акне, що спричиняють утворення рубців чи психосоціальний дистрес <p><i>*Ізотретиноїн у низьких дозах можна використовувати для ефективного лікування та зменшення вираженості побічних ефектів. Не рекомендовано періодичне (інтермітуюче) застосування СІ.</i> <i>*Пацієнтам з тяжкою формою рекомендована добова доза СІ становить 0,5 мг/кг з можливим підвищенням до 1 мг/кг через 1 міс терапії з метою досягнення кумулятивної дози 120–150 мг/кг</i></p>
Оснований на консенсусі практичний і щоденний посібник для лікування пацієнтів з акне (Gollnick H.P. et al., 2016) [25]	<ul style="list-style-type: none"> • Вузлуваті акне/конглобатні акне <p><i>*У жінок прийом СІ необхідно поєднувати з гормональною терапією. Мінімальний термін лікування становить 12–16 тиж. Дозу і тривалість лікування необхідно визначати індивідуально (продовжувати до повного чи майже повного очищення шкіри). Бажаним є проведення місцевої підтримувальної терапії</i></p>
Практичне лікування акне для клініцистів: міжнародний консенсус Глобального альянсу для поліпшення результатів лікування акне (Thiboutot D. et al., 2017) [52]	<ul style="list-style-type: none"> • Вузлувато-кістозні акне • Конглобатні акне • Блискавичні акне • Акне з ризиком утворення рубців <p><i>*Рекомендована стандартна добова доза — 0,5–1 мг/кг. Особам з поганою переносністю або ризиком виникнення серйозних побічних ефектів показано призначення препарату в зниженій добовій дозі. Кумулятивна доза від 120 до 150 мг/кг є ефективною. Іноді адекватна відповідь (очищення шкіри, відсутність нових виситів) можлива до досягнення ефективної дози. Лікування може бути завершено, якщо шкіра залишається чистою протягом 4–8 тиж</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Дуже тяжкі кістозні акне/конглобатні акне <p><i>*Пацієнтам з тяжкими вузлуватими/конглобатними акне рекомендована як ініціальна терапія СІ в дозі 0,5–1 мг/кг на добу протягом 4–6 міс до досягнення кумулятивної дози 120–150 мг/кг і після повного розрішення тяжких акне. Основним правилом лікування середньотяжких форм, якщо хворі не досягають кумулятивної дози, є повне очищення шкіри плюс додатково 1 міс</i></p>
Вульгарні акне: лікування NICE guideline. 2021 (Британська асоціація дерматологів) [8]	<ul style="list-style-type: none"> • Папулопустульозні акне обличчя від середнього до тяжкого ступеня <p><i>*Тривалість лікування — не менше 12 тиж (продовжувати до повного чи майже повного очищення шкіри).</i></p>

добовій і кумулятивній (для традиційного СІ 0,5–1 мг/кг на добу і 120–140 мг/кг). У випадках більш раннього регресу виявів, коли хворі не досягли кумулятивної дози, лікування слід продовжувати до повного очищення шкіри та ще впродовж 4–8 тиж [23].

Частота рецидивів та прогностичні фактори їхнього розвитку

Незважаючи на високу ефективність СІ, рецидиви захворювання виникають досить часто, але не завжди потребують повторного лікування пероральним ізотретиноїном. За даними різних авторів, частота рецидивів коливається від 9 до 92 % залежно від використовуваного режиму дозування, проведення підтримувальної терапії, трива-

лості спостереження, характеристик досліджуваної популяції, відсутності стандарту визначення рецидиву та ін. [13, 38, 48, 53].

На підставі спостережень найбільшої групи хворих (17 351 особа) після лікування протягом 20 тиж СІ у кумулятивній дозі понад 2450 мг визначено відносно високу частоту рецидивів у 7100 (41 %) пацієнтів, більше половини з них (26 %) потребували проведення повторного курсу СІ [13]. Разом з тим серед пацієнтів з тяжкими вузлувато-кістозними акне, які отримували іншу форму СІ — ізотретиноїн-LIDOSE в стандартній дозі протягом 20 тиж, рецидиви відзначено лише у 17,5 %, причому призначення повторного курсу СІ було показно тільки 4,2 % [22]. Повторна частота призначень ізотретиноїну-

LIDOSE виявилася в 6,2 разу нижчою, тобто ефективність забезпечується вищою біодоступністю препарату.

Фармакокінетика ліпідної системи LIDOSE® забезпечує високу розчинність та гарне всмоктування незалежно від споживання їжі, що сприяє високій біодоступності та зниженню частоти виникнення рецидивів. Результати інших досліджень також свідчать про більш високу частоту рецидивів при застосуванні стандартного СІ. Ретроспективний аналіз наслідків лікування 212 пацієнтів СІ у добовій дозі 0,3–1 мг/кг виявив рецидиви у 37,3 % хворих [48]. Результати рандомізованого контрольованого порівняльного дослідження ефективності лікування 107 пацієнтів з акне протягом 24 тиж СІ у стандартних і низьких дозах (0,5–1 мг/кг; 0,25–0,4 мг/кг і 0,5–0,7 мг/кг протягом 1 тиж з кожних 4 тиж) на основі глобальної системи класифікації акне (Global Acne Grading System score – GAGS) показали повну клінічну ефективність з мінімальною частотою рецидивів, яка визначена у 58 % хворих з початковим балом GAGS 25–30 (відповідно помірний ступінь тяжкості) порівняно з 5,5 % для тих, хто мав 19–24 бали (легкі форми акне) [29]. За даними J. Strauss та співавт. [50] та J. Stainforth та співавт. [49], рецидиви після лікування препаратом у низьких дозах спостерігали у 39–42 % пацієнтів, а більше двох курсів ізотретиноїну знадобилося 88 % хворих. Навпаки, на тлі застосування ізотретиноїну у високих дозах частота рецидивів не перевищувала 10 %, а в стандартних – 20 %. Цікавим видається той факт, що клінічна ефективність ізотретиноїну, що призначають у низьких, стандартних та високих дозах у перших 20 тиж лікування, є порівнянною, тобто не залежить від добової дози препарату [20]. Незважаючи на це, рецидиви були частішими у тих, хто отримував препарат у нижчій дозі, що свідчить про короткострокову ефективність лікування. Майже всі дослідники вказують на наявність прямої залежності між розвитком рецидивів та низькою кумулятивною дозою ізотретиноїну, а також тривалістю ремісії та кумулятивною дозою препарату вище 120–150 мг/кг. Саме досягнення цільової кумулятивної дози є важливим для оптимізації довгострокової ефективності лікування хворих на акне.

З огляду на усе викладене вище дуже важливим є визначення несприятливих прогностичних чинників розвитку рецидивів після лікування СІ. Такими чинниками, на думку багатьох дослідників [1, 3, 47–49, 53], є тяжкі форми акне і їхній тривалий перебіг, сімейний анамнез, препубертатні акне в анамнезі, режими нижчих (більш низьких) доз (0,1 та 0,5 мг/кг), неповна кумуля-

тивна доза (нижче 120 мг/кг), припинення прийому ізотретиноїну до повного зникнення акне, відсутність підтримувальної терапії місцевими ретиноїдами, наявність макрокомедонів, переважно акне тулуба, надмірна себорея після закінчення прийому ізотретиноїну, куріння, вік до 14 і старше 25 років, синдром полікістозних яєчників у жінок (відсутність корекції гормональних порушень). Число рецидивів і тривалість курсу терапії залежать від прихильності пацієнта до терапії, максимальний ефект досягається за умови виконання всіх призначень лікаря або застосовування ізотретиноїну-LIDOSE. Урахування цих факторів на ранніх етапах лікування дасть можливість підвищити відсоток пацієнтів з повною клінічною ремісією чи одужанням.

Із моменту появи ізотретиноїну вже минуло понад 40 років, у світі зареєстровано більше 50 відтворюваних (генеричних) аналогів препарату, з'явилися нові форми (ізотретиноїн-LIDOSE). Препарат продовжує залишатися високоефективним засобом першої лінії терапії, золотим стандартом лікування хворих з тяжкими і середньотяжкими формами акне, використання ізотретиноїну ніколи не припинялося, інтерес до нього зумовлений великими перспективами. Враховуючи хронічний рецидивний перебіг дерматозу, вкрай важливим є застосування індивідуального терапевтичного підходу з використанням переваг коригування дози, щоб отримати найкращі клінічні результати, мінімізувати побічні ефекти та покращити дотримання пацієнтом режиму лікування.

Висновки

1. Ізотретиноїн має найвищий профіль клінічної ефективності, є засобом лікування хворих з тяжкими і середньотяжкими формами акне, забезпечує стійкий терапевтичний ефект за умови застосування у добових стандартних (0,5–1 мг/кг) або високих дозах (вище 1 мг/кг).

2. Лікування хворих з акне середнього і легкого ступеня тяжкості СІ у низьких добових дозах (нижче 0,5 мг/кг) зумовлює збереження ефективності терапії за поліпшення переносності і зниження можливого ризику побічних ефектів. Визначено, що швидкість регресу клінічних виявів акне не залежить від добової дози препарату (низька, стандартна, висока), але частота рецидивів зростає у пацієнтів, які отримували СІ у низьких дозах.

3. Ефективність лікування вища при застосуванні СІ у фіксованих (щодобових) стандартних, низьких або високих дозах порівняно з такою за періодичного використання (через день, 1 тиж або 10 днів щомісяця). Досягнення кумулятивної дози (від 120 до 150 мг/кг) підтримується ре-

зультатами клінічних досліджень, консенсусами і дерматологічною практикою.

4. Тривалість терапії СІ у стандартних дозах становить 16–24 тиж, в режимі низьких доз — тривало (понад 8 міс) і визначається індивідуально до досягнення клінічного ефекту. У випадках більш раннього регресу виявів акне, коли хворі не досягли кумулятивної дози, слід продов-

жувати лікування СІ до повного регресу висипів та ще протягом 4–8 тиж.

5. Застосування ізотретиноїну-LIDOSE завдяки його екстрабіодоступності, високій розчинності, незалежності від споживання їжі дає змогу отримати кращі клінічні результати та покращити комплаєнтність лікування хворих з акне.

*Стаття виходить за підтримки компанії
«Ядран-Галенський Лабораторій д.д.»*

Список літератури

1. Запольський МЕ, Лебедюк ММ, Прокоф'єва НБ та ін. Аналіз чинників, що впливають на розвиток тяжких форм акне. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2017;3: 21-27.
2. Кутасевич ЯФ, Бронева ИМ. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2015;2(57):74-79.
3. Кутасевич ЯФ, Джораева СК, Бронева ИМ. Акне: динамика изменений микробиоценоза в процессе саногенеза у пациентов, получающих системные ретиноиды. Дерматология та венерология. 2016;4:43-54.
4. Федорич ЛЯ. Досвід терапії хворих з резистентними та тяжкими формами акне та розацеа з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2017;2:70-78.
5. Саріан ОІ. Сучасні аспекти фармакотерапії акне і розацеа — фокус на ізотретиноїн. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2020;1:94-102. doi: 10.30978/UJDVK2020-1-94.
6. Степаненко ВІ, Іванов СВ, Свирид-Дзядикевич ОС. Сучасні підходи до застосування системного ізотретиноїну для лікування вугрової хвороби. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2018;3(70):71-80. doi: 10.30978/UJDVK2018-3-71.
7. Acmaz L, Cinar L, Acmaz B, et al. The effects of oral isotretinoin in women with acne and polycystic ovary syndrome. Biomed Res Int. 2019. 2513067. doi: 10.1155/2019/2513067.
8. Acne vulgaris: management. NICE guideline. 2021.
9. Agamia NE, Hussein OM, Abdelmaksoud R, et al. Effect of oral isotretinoin on the nucleocytoplasmic distribution of FoxO1 and FoxO3 proteins in sebaceous glands of patients with acne vulgaris. Exp Dermatol. 2018;27(12):1344-51. doi: 10.1111/exd.13787.
10. Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011; 77(6):688-94.
11. Alatas ET, Polat K, Kalavci M, et al. Plasma dermcidin levels in acne patients, and the effect of isotretinoin treatment on dermcidin levels. Dermatol Ther. 2019;32(5):e13044. doi: 10.1111/dth.13044.
12. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2006;54(4):644-6.
13. Azoulay L, Oraichi D, Berard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. Br J Dermatol. 2007;157:1240-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08250.x
14. Bagatin E, Costa CS, Picosse FR, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology — Brazilian Society of Dermatology. Ann Bras Dermatol. 2020;95:19-38. doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001.
15. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, et al. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. JAMA Dermatol. 2013;149(12):1392-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6746.
16. Bubna AK. Isotretinoin: In acne and beyond — An overview. Indian J Drugs Dermatol. 2020;6:59-69. doi: 10.4103/ijdd.ijdd_11_19.
17. Chen W, Zhao S, Zhu W, et al. Retinoids as an immunity-modulator in dermatology disorders. Arch Immunol Ther Exp. (Warsz). 2019;67:355-65. doi: 10.1007/s00005-019-00562-5.
18. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco A, et al. Oral isotretinoin for acne. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11): CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2.
19. Cruz S, Vecerek N, Elbuluk N. Targeting inflammation in acne: current treatments and future prospects. Am J Clin Dermatol. 2023. doi: 10.1007/s40257-023-00789-1.
20. Daly AU, Gonçalves RB, Lau E, et al. A systematic review of isotretinoin dosing in acne vulgaris. JEADV Clin Pract. 2023;1-18. doi: 10.1002/jvc2.154.
21. Del Rosso J.Q. Status report on oral isotretinoin in the management of acne vulgaris: why all the discussion about drug absorption and relapse rates? Curr Dermatol Rep. 2013;2(3):177-80.
22. Del Rosso J, Gold L, Segal J, Zaenglein A. An open-label, phase IV study evaluating lidose-isotretinoin administered without food in patients with severe recalcitrant nodular acne: low relapse rates observed over the 104-week post-treatment period. J Clin Aesthet Dermatol. 2019;12(11):13-8 PMID: 32038751.
23. Dessinioti C, Zouboulis C, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):2229-40. doi: 10.1111/jdv.16430.
24. Forbat E, Frai-Niaini FA. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. J Dermatol Treat. 2018 Nov;29(7):698-705. doi: 10.1080/09546634.2018.1445194.
25. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. JEADV. 2016;30(9):1480-90. doi: 10.1111/jdv.13675.
26. Isotretinoin. Annex I, II, III. European Medicines Agency (EMA). [WWW document]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/isotretinoin-article-29-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf.
27. Jones M, Armstrong AW, Baldwin H, et al. Advances in Oral isotretinoin therapy. J Drugs Dermatol. 2021;20(5):s5-11. PMID: 33938693.
28. Kapala J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse events in isotretinoin: a single-arm meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:6463. doi: 10.3390/ijerph191164463.
29. Kassem B, Ismail M, Hassan F. Evaluation of the efficacy and relapse rates of treatment protocols for moderate acne using isotretinoin based on the global acne grading system:

- Randomized, controlled, comparative study. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15974. doi: 10.1111/dth.15974.
30. Laboratories S.M.B. Brussels, Belgium. Web site. Lidose. Available at: <https://www.smlab.be/international/lidose/>. Accessed July 29, 2013.
 31. Landis MN. Optimizing isotretinoin treatment of acne: update on current recommendations for monitoring, dosing, safety, adverse effects, compliance, and outcomes. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):411-419. doi: 10.1007/s40257-020-00508-0.
 32. Larange A, Cheroutre H. Retinoic acid and retinoic acid receptors as pleiotropic modulators of the immune system. *Ann Rev Immunol.* 2016;34:369-394.
 33. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinol.* 2009;1(3):162-9
 34. Liu A, Yang DJ, Gerhardtstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:963-66. <https://goo.gl/MksxJ8>. PMID: 19112761.
 35. Melnik BC. Acne vulgaris: an inflammasomopathy of the sebaceous follicle induced by deviated FoxO1/mTORC1 signalling. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1186-1188. doi: 10.1111/bjd.14564.
 36. Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm. Venereol.* 2017;97:173-181. doi: 10.2340/00015555-2535.
 37. Melnik BC. p53: key conductor of all anti-acne therapies. *J Transl Med.* 2017;15(1):195-81. doi: 10.1186/s12967-017-1297-2.
 38. Morales-Cardona CA, Sánchez-Vanegas G. Acne relapse rate and predictors of relapse following treatment with oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(1):61-66.
 39. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad. Dermatol. Venereol.* 2012;26(Suppl. 1):1-29.
 40. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound summary for CID 5282379, isotretinoin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isotretinoin>.
 41. Nolan ZT, Benerjee K, Cong Z, et al. Treatment response to isotretinoin correlates with specific shifts in Cutibacterium acnes strain composition within the follicular microbiome. *Exp Dermatol.* 2023 Jul;32(7):955-964. doi: 10.1111/exd.14798.
 42. Oliveira LM, Teixeira FM, Sato MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2018 Aug 9;2018:3067126. doi: 10.1155/2018/3067126.
 43. Pakhiddey R, Paul S, Mandal A, Kumar V. Epidermal androgen receptors in acne vulgaris patients before and following oral isotretinoin. *J Anat Soc Ind.* 2015;64(1):42-47.
 44. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med.* 1979;300(7):329-33.
 45. Pile HD, Sadiq NM. Isotretinoin; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525949>.
 46. Peltzer K, Pengpid S. Trying to lose weight among non-overweight university students from 22 low, middle and emerging economy countries. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(1):177-83. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.16.
 47. Rademaker M. Isotretinoin: Dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Austr J Dermatol.* 2013 Aug;54(3):157-62. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x.
 48. Saadet ED. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther.* 2021:e15109. doi: 10.1111/dth.15109.
 49. Stainforth JM. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Brit J Dermatol.* 1993;129:297-301.
 50. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(3):490-6. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80100-0.
 51. Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne vulgaris. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2023 Aug 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083670/>. Bookshelf ID: NBK459173.
 52. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global alliance to improve outcomes in acne. *JAAD.* 2017;78(2, suppl. 1). S1-S23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
 53. Truchuelo MT, Vitale MA, Bettoli V, Estebarez JL. Acne relapses and maintenance therapy: an update on definition and prevention. *Sci J Clin Res Dermatol.* 2017;2(1):18-27.
 54. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):76-85. doi: 10.1111/bjd.15668.
 55. White GM, Chen W, Yao J, Tasadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1998 Mar;134(3):376-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9521042/>. PMID: 9521042.
 56. Webster G, Leyden JJ, Baldwin H, Zaenglein A. Isotretinoin: mechanism of action and patient selection. *Semin Cutan Med Surg.* 2015;34(5 Suppl):S86-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26625253/>. PMID: 26625253.
 57. Webster GF, Leyden JJ, Gross J.A. Results of a phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):65-70. PMID: 24918555.
 58. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):945-73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
 59. Zaenglein A, Segal J, Darby C, Del Rosso J. Lidose-isotretinoin administered without food improves quality of life in patients with severe recalcitrant nodular acne: an open-label, single-arm, phase iv study. *J Clin. Aesthet Dermatol.* 2020;13(9):15-20. PMID: 33133336 PMID: PMC7577326.
 60. Zeichner J. Optimizing absorption of oral isotretinoin. *Pract Dermatol.* 2019:73-4.

L.A. Bolotna

Kharkiv National Medical University

40 years' experience of using isotretinoin in treatment of acne: efficacy, optimal dosage, relapses

Objective – to analyze domestic and foreign literature sources on the use of systemic isotretinoin (SI) in the treatment of acne, focus on aspects of the evolution of the isotretinoin molecule, new routes of action and dosing regimens of the drug, the effectiveness of therapy, relapses and prognostic factors of their development.

Materials and methods. We conducted the analysis of publications (systematic reviews, clinical trials and observational studies) from the databases of the Vernadskyi National Library of Ukraine, PubMed, MEDLINE, Web of Science and Scopus by June 2023. The search criteria were the words «acne», «systemic therapy», «isotretinoin», «isotretinoin-

LIDOSE», «mechanism of action», «efficacy», «daily dose», «cumulative dose», «relapses» and their analogues in the English language. The final choice of 60 sources was based on the author's judgments about their completeness and significance for solving the goals.

Results and discussion. The clinical efficacy of SI is due to its powerful effect on the leading links of the pathogenesis: hyperproliferation of follicular keratinocytes, hyperactivity of sebocytes, excessive colonization of *Cutibacterium acnes* and immune-mediated inflammation. A comparative analysis of two forms of SI existing in Ukraine was carried out, the advantages of isotretinoin-LIDOSE over standard isotretinoin in clinical practice were determined. It is not possible to draw a clear conclusion about the indications for SI use in acne because there are conflicting recommendations in national guidelines (USA, UK, Canada) and the international consensus of the Global Alliance. At present, in addition to the standard daily doses of SI, a number of regimens have been proposed in the treatment of moderate and mild acne, suggesting a certain reduction in the corresponding doses that decreases the risk of side effects and has sufficient therapeutic efficacy. The advantages and disadvantages of standard, high-dose and low-dose isotretin regimens are described in terms of effectiveness, duration of remission, and relapse rate.

Conclusions. Isotretinoin has a high profile of clinical efficacy. It is a treatment for severe and moderate forms of acne that provides a stable therapeutic effect at standard (0.5–1 mg/kg/day) or high doses (more than 1 mg/kg/day). The treatment of acne of moderate and mild severity with low daily doses of SI (less than 0.5 mg/kg) leads to the preservation of the effectiveness of therapy while improving tolerability and reducing the possible risk of side effects. It was determined that the rate of regression of clinical manifestations of acne does not depend on the daily dose (low, standard, high), but the frequency of relapses increases in patients who received low doses. The effectiveness of treatment is higher with the use of fixed (daily) standard, low or high doses of SI compared with intermittent use (every other day, 1 week or 10 days per month). Achieving a cumulative dose (120 to 150 mg/kg) is supported by clinical studies, consensus and dermatological practice. The duration of therapy with standard doses is 16–24 weeks, in the low-dose regimen – for a long time (more than 8 months). It is determined individually until a clinical effect is achieved. In cases of earlier regression of acne manifestations, when patients have not reached the cumulative dose, treatment with SI should be continued until complete regression of the rash and for the following 4–8 weeks. The use of isotretinoin-LIDOSE due to extrabioavailability, high solubility, independence from food intake allows obtaining better clinical results and improving compliance in the treatment of acne patients.

Keywords: acne, systemic treatment, standard isotretinoin, isotretinoin-LIDOSE, mechanism of action, efficacy, dosing regimen, relapses. □

Дані про автора:

Болотна Людмила Анатоліївна, проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології
<http://orcid.org/0000-0002-7357-5652>
61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: l.a.bolotna@gmail.com

О.І. Саріан

Харківський національний медичний університет

Клінічна ефективність комбінованого місцевого засобу «Тридерм» у лікуванні хронічної екземи

Мета роботи — оцінити ефективність, безпеку та переносимість місцевого засобу «Тридерм» у лікуванні пацієнтів із хронічною екземою (ХрЕ).

Матеріали та методи. Обстежено 30 пацієнтів з ХрЕ віком від 25 до 47 років. Серед пацієнтів діагноз істинної екземи (ІЕ), ускладненої вторинною інфекцією, встановлено у 37,7 %, мікробної екземи (МЕ) — у 63,3 % випадків. Легкий ступінь тяжкості ХрЕ встановлено у 18 (60,0%) пацієнтів (у 6 з ІЕ, 12 з МЕ), середньотяжкий — у 12 (40,0 %) пацієнтів (у 5 з ІЕ, у 7 з МЕ). Пацієнти застосовували місцевий комбінований глюкокортикостероїдний засіб «Тридерм» двічі на добу протягом 14 днів. Оцінку клінічної ефективності місцевого препарату проводили на 7-у і 14-у добу лікування, 28-у добу від початку терапії за динамікою EASI (Eczema Area and Severity Index), візуальної аналогової шкали (ВАШ) свербіжів і числової шкали оцінок (ЧШО), дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ).

Результати та обговорення. В результаті використання засобу «Тридерм» позитивних змін клінічних проявів вдалося досягти в усіх пацієнтів з ХрЕ — клінічна ремісія (зменшення EASI більш ніж на 75 % від вихідного стану) визначена у 70 % хворих, значне клінічне покращення (зменшення EASI на 50—75 %) і покращення у 30,0 % (зменшення EASI на 25—50 %), зникнення чи суттєве ослаблення свербіжів (зменшення інтенсивності свербіжів у 4,3 рази за ВАШ і в 3,9 рази за ЧШО), значне покращення ЯЖ (відсутність впливу хвороби на життя у 76,7% хворих). Більш швидке покращення і регрес дерматозу, відновлення інших дерматологічних показників відбувалися при легкому ступені, порівняно з середньотяжким.

Висновки. Застосування місцевого комбінованого засобу «Тридерм», що має протизапальну, антибактеріальну та антимікотичну дію, обумовлює високу ефективність терапії хронічної екземи на різних стадіях запального процесу. Клінічна ефективність засобу «Тридерм» дозволяє рекомендувати його для топічної терапії дерматозів, у патогенезі яких мають значення запалення, бактеріальна та грибова флора (ускладнена істинна та мікробна екзема, атопічний дерматит тощо). Призначення крему/мазі «Тридерм» дозволяє посилити прихильність до терапії, понизити ризик розвитку небажаних реакцій та взаємодій між діючими речовинами. Гарна переносимість препарату та відсутність побічних ефектів свідчать про сприятливий профіль безпеки досліджуваного препарату.

Ключові слова

Хронічна екзема, зовнішнє лікування, «Тридерм», ефективність, безпека, переносимість.

Екзема — одна з актуальних медико-соціальних проблем сучасної дерматології у зв'язку зі значною питомою вагою в структурі захворювань людини і пріоритетною позицією серед дерматозів. Актуальність проблеми обумовлена хронічним перебігом захворювання з частими рецидивами, розвитком інфекційних ускладнень і обтяженням патологічного процесу, погіршенням якості життя і соціальною дезадаптацією хворих [1, 3, 23, 29]. Сучасною особливістю дерматозу є

своєрідний непостійний і непередбачуваний перебіг, «омолодження» дебюту хвороби, а також резистентність до традиційних методів лікування.

Екзема формується внаслідок впливу складного комплексу етіологічних і патогенетичних факторів, характеризується полівалентною сенсибілізацією, в розвитку хвороби відіграють роль екзогенні та ендогенні чинники (генетична схильність, хімічні та біологічні агенти, бактеріальні алергени, медикаменти, захворювання внутріш-

ніх органів тощо) [4, 8, 26]. Для пацієнтів з хронічною екземою (ХрЕ) характерна наявність імунодефіциту за клітинною, гуморальною і фагоцитарною ланками (порушення вродженого та адаптивного імунітету), що сприяє формуванню осередків хронічної інфекції в організмі, дисбактеріозу кишечника і персистенції мікроорганізмів на шкірі (переважно в осередках) [7, 8, 27].

Мікробна сенсibiliзація є пусковим чинником однієї з форм екземи — мікробної екземи (МЕ) [10, 18, 23]. Приєднання вторинної піококової та грибкової інфекції до процесу при істинній екземі (ІЕ) пов'язано з порушенням епідермального бар'єра (збільшення трансепідермальної втрати води, порушення секреції сальних і потових залоз, процесів кератинізації, зсув рН шкіри у нейтральний і лужний бік) та зниженням протимікробної резистентності поверхні шкіри [3, 28]. При цьому патогенна мікрофлора за рахунок вираженої антигенної активності негативно впливає на перебіг хронічного імунозалежного запального дерматозу, що диктує необхідність контролю над обсіменінням шкіри ключовими мікробними агентами — *S. aureus*, грибами родів *Malassezia* і *Candida* [1, 11, 16].

Незважаючи на те, що в міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду, ІЕ та МЕ — самостійні нозологічні одиниці, в літературних джерелах є думка про те, що МЕ та інфікована ІЕ не мають патогенетичних відмінностей.

Сучасна раціональна терапія екземи передбачає використання широкого спектра фармакологічних засобів для загальної та місцевої терапії, методів фізіотерапевтичного лікування [2, 6, 23]. Зовнішня терапія була і залишається обов'язковою та найважливішою складовою комплексного лікування хворих на дерматози. За останні десятиліття значно розширився арсенал засобів зовнішньої терапії, що дозволяє практикуючому дерматологу підібрати оптимальну для кожного пацієнта програму лікувально-відновного та базисного контролю за станом шкірного процесу з урахуванням ефективності, безпеки, зручності при використанні та фармакоекономічних аспектів.

Ключовим принципом місцевого лікування пацієнтів з екземою є не тільки припинення імунного запалення (пригнічення каскаду імунопатологічних процесів у вогнищах ураження шкіри), а й усунення дії вторинної (мікробної, мікотичної) інфекції [2, 9, 17]. Різні дослідження ролі бактеріальної та грибкової флори при алергодерматозах дозволили обґрунтувати застосування топічних комбінованих препаратів та визначити їх ефективність. Такий підхід до терапії відображено у настановах та стандартах терапії дерматозів, ускладнених вторинною інфекцією:

комбінація сильних та безпечних кортикостероїдного, протигрибкового та антибактеріальних агентів [18, 24, 25]. Для місцевих антимікробних лікарських засобів характерний ряд переваг, обумовлених прямим контактом з патогенними мікроорганізмами і пониженням ризику розвитку системних побічних ефектів при широкому спектрі активності і високих концентраціях у місці нанесення.

Комбіновані препарати для зовнішньої терапії повинні відповідати наступним вимогам: впливати на ключові ланки патологічного процесу, мати широкий спектр активності проти мікроорганізмів, бажано бактерицидний та фунгіцидний ефекти; відсутність резистентності до антибіотиків та антимікотиків; мати високий профіль безпеки, високу біодоступність і гарну переносимість.

Патогенетично обґрунтованим є застосування топічного комбінованого трикомпонентного препарату «Тридерм» (крем/мазь) у хворих на ускладнений перебіг ІЕ та МЕ. До складу препарату входить сильний глюкокортикостероїд (ІІІ клас за Європейською класифікацією J. Miller, D. Munro, 1980) бетаметазону дипропіонат 0,643 мг (еквівалентно 0,5 мг бетаметазону), що має виражений антиексудативний, протисвербіжний, протизапальний і протиалергічний ефекти. Одним з компонентів лікарського засобу є бактерицидний антибіотик широкого спектра дії з групи аміноглікозидів — гентаміцину сульфат 1 мг (1000 МЕ), високоактивний щодо ряду грамнегативних (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*) і грампозитивних (*Streptococcus spp.* — чутливі штами α і β гемолітичного стрептокока групи А, *Staphylococcus aureus* — коагулазопозитивні, коагулазонегативні та деякі штами, що продукують β -лактамазу) бактерій за рахунок подвійного механізму дії (пригнічення біосинтезу білків та ушкодження цитоплазматичної мембрани). Ще один компонент місцевого засобу представлений протигрибковим препаратом синтетичного похідного азолу — клотримазолом (10 мг), який чинить фунгіцидну дію щодо *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur*. Його антимікотична дія визначається впливом на ергостерол, зниження вмісту якого призводить до розм'якшення мембрани та міколізису.

Склад препарату вивчено всебічно, на відміну від генеричних препаратів, «Тридерм» не містить небезпечних парабенів, які мають канцерогенну дію. Парабени — складні ефіри пара-гідроксibenзойної кислоти, які широко використовують як консерванти в косметичній, фармацевтичній та

харчовій промисловості завдяки антисептичним та фунгіцидним властивостям. Однак результати нещодавно проведених досліджень показали, що парабени мають здатність накопичуватися в організмі людини і обумовлювати безліч несприятливих ефектів. Доведено дозозалежне зниження біосинтезу колагену, збільшення його деградації, інгібуючу дію на виживання та проліферацію клітин, пригнічення синтезу ДНК. З одного боку, при використанні топічних глюкокортикостероїдів існує ризик розвитку атрофії шкіри, а з іншого — застосування парабенів у зовнішніх лікарських формах обумовлює потенціювання негативного впливу на фіброласти та додаткове пригнічення продукції колагену [21].

Для стабілізації компонентів зовнішнього засобу в кремі «Тридерм» використовують двокомпонентну буферну систему: натрію дигідрофосфат дигідрат і кислоту фосфорну, яка сприяє підвищенню антимікробних властивостей поверхні шкіри. Нині вивчено реологічні властивості крему «Тридерм», визначено стабільність препарату не тільки при температурі зберігання, а й температурі шкіри. Крем «Тридерм» при 21 і 30 °С має стійкі структурно-механічні властивості, що свідчить про стабільне вивільнення лікарської речовини з основи незалежно від температури навколишнього середовища [5].

Виробництво місцевого препарату «Тридерм» здійснюється в Європі «Schering-Plough Labo NV», Belgium з використанням найсучаснішого обладнання з найвищим сучасним стандартом GMP (Good Manufacturing Practice).

Мета дослідження — оцінка ефективності, безпеки та переносимості місцевого засобу «Тридерм» у лікуванні пацієнтів з хронічною екземою.

Матеріали та методи

До участі у дослідженні, яке проведено у міському шкірно-венерологічному диспансері м. Харків з червня по вересень 2023 року, залучено 30 пацієнтів з ХрЕ, з них 16 (53,3 %) чоловіків та 14 (46,7 %) жінок.

Критерії включення в дослідження: вік хворих старше 18 років, діагноз ХрЕ (істинна, мікробна), стадія загострення, легкий і середній (помірний) ступінь тяжкості — від 1,1 до 21 балів за EASI (Eczema Area and Severity Index), тривалість дерматозу більше 6 міс; письмова згода пацієнта на участь у дослідженні і дотримання його вимог, в тому числі не застосовувати інші засоби місцевого лікування; відсутність відхилень від норми основних показників стану організму (артеріальний тиск, температура тіла, частота дихання і серцевих скорочень). Згідно Гельсінської декла-

рації про права пацієнта, всіх обстежених осіб до початку дослідження в повному обсязі знайомили з метою, методологічними особливостями процедур дослідження, про що вони добровільно і власноручно підписали форму інформованої згоди на участь у цьому дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: вагітні жінки, жінки у період лактації, жінки, у яких є підозра на вагітність; використання системних і топічних глюкокортикостероїдів, топічних інгібіторів кальциневрину, емолієнтів протягом попередніх 4 тижнів до початку дослідження; наявність вірусних інфекцій шкіри, туберкульозу шкіри, акне, розацеа, періорального дерматиту; гіперчутливість до компонентів засобу.

Пацієнти застосовували місцевий комбінований глюкокортикостероїдний засіб «Тридерм» двічі на добу (вранці та увечері) протягом 14 днів. «Тридерм» крем призначали на гострі запальні вогнища ураження, «Тридерм» мазь — на інфільтровані ділянки без гострозапальних явищ та мокнуття. Мазева основа дозволяє проникати компонентам препарату у глибші шари. Місцеве лікування проводилось у поєднанні із системною терапією згідно з діагнозом захворювання, ступенем тяжкості патологічного шкірного процесу (антигістамінні, гіпосенсибілізуючі засоби, пробіотики).

Для оцінки тяжкості екземи використовували індекс EASI [14]. Відсоток ураженої площі в межах кожної з чотирьох областей тіла (голова і шия, верхні кінцівки, тулуб, нижні кінцівки) оцінювали у балах: 0 — відсутнє ураження, 1 — менше 10 %, 2 — 10–29 %, 3 — 30–49 %, 4 — 50–69 %, 5 — 70–89 %, 6 — 90–100 %. Потім кожну з чотирьох областей тіла оцінювали окремо за наступними ключовими ознаками: еритема (E), інфільтрація/папули/набряк (I), екскоріації (Ex), ліхеніфікація (L). Для оцінки тяжкості перебігу МЕ додатково оцінювали гнійничковий компонент в осередках (P). Ступінь тяжкості кожної ознаки в межах наведених областей тіла оцінювали у балах від 0 до 3 (0 — ознаки відсутні, 1 — легкий, 2 — помірний, 3 — тяжкий). Загальну кількість балів для кожної області тіла отримували, помноживши суму балів для кожної окремо з чотирьох чи п'яти ключових ознак на постійну величину для кожної з цих областей тіла, а потім результат множили на кількість балів, отриманих для площі ураження. EASI може варіювати від 0 (немає ознак) до 72 балів (дуже тяжкий ступінь).

Інтенсивність свербіжів визначали за візуальною аналоговою 10-бальною шкалою (ВАШ) і числовою шкалою оцінок (ЧШО) [22]. При використанні ВАШ одновимірною шкалою колива-

ється від 0 до 10 см, що відповідають балам (наприклад, 0 балів – 0–0,5 см, 1 бал – 0,6–1,5 см, 2 бали – 1,6–2,5 см і т. д.). Пацієнти повинні накреслити лінію в будь-якому місці заданої шкали, яка найкраще відображає ступінь свербіжу – від 0 (немає свербіжу) до 10 (дуже сильний), а також оцінювали інтенсивність свербіжу вербально від 0 (відсутній) до 10 балів (дуже сильний) з ЧШО.

Дослідження впливу захворювання на якість життя (ЯЖ) проводилося шляхом заповнення пацієнтами спеціального опитувальника ДІЯЖ (дерматологічний індекс ЯЖ – Dermatology Life Quality Index) [12]. Анкета містить 10 запитань, які відображають найбільш загальні аспекти зміни ЯЖ при шкірних захворюваннях – симптоми/самопочуття (пп. 1, 2); щоденна активність (пп. 3, 4); дозвілля (пп. 5, 6); робота/навчання (п. 7); особисті стосунки (пп. 8, 9); лікування (п. 10). На кожне запитання анкети треба дати один з варіантів відповіді: «ні», «трохи», «значно», «дуже сильно», які оцінюються в балах 0, 1, 2, 3 відповідно. ДІЯЖ є сумою всіх балів, коливається від 0 (практично немає впливу) до 30 балів (надзвичайний вплив на життя пацієнта).

Оцінку клінічної ефективності місцевого препарату «Тридерм» проводили на 7-у і 14-у добу лікування, а також 28-у добу від початку терапії на підставі наступних показників: відповідь на лікування за динамікою EASI (ремісія – зменшення показника більш ніж на 75 % від вихідного стану; значне покращення – зменшення на 50–75 %; покращення – зменшення на 25–50 %; відсутність ефекту – зменшення менш ніж на 25 %); відповідь на лікування за ВАШ і ЧШО; відповідь на лікування за динамікою ДІЯЖ.

Безпека застосування крему/мазі «Тридерм» оцінювалася на підставі реєстрації небажаних явищ, даних фізикального обстеження, моніторингу лабораторних показників (до лікування, через 7 і 28 днів від початку терапії): загальноклінічних аналізів крові та сечі, біохімічних аналізів крові.

Переносимість препарату «Тридерм» оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнта і даних об'єктивного обстеження. Оцінку переносимості місцевого препарату здійснювали за наступною шкалою: 1. Гарна – не відзначаються або спостерігаються поодинокі легкі побічні реакції, які не впливають на працездатність і звичайний характер життєдіяльності пацієнта. 2. Задовільна – спостерігаються незначні побічні реакції, які легко переносяться пацієнтом, не заподіюють йому серйозних проблем і не вимагають відміни препарату. 3. Незадовільна – мають місце небажані побічні реакції, які надають

значний негативний вплив на стан хворого, що вимагають відміни препарату та/або застосування додаткових медичних заходів.

Результати та обговорення

Серед пацієнтів з ХрЕ віком від 25 до 47 років (середній вік ($33,5 \pm 2,4$) року) діагноз ІЕ, ускладненої вторинною інфекцією, встановлено у 11 (37,7 %), МЕ (паратравматична, варикозна, мікотична та нумулярна) – у 19 (63,3 %) випадках. Особливостями ІЕ є симетричність ураження шкіри, нечіткі межі вогнищ, наявність симптому «архіпелаг островів» (чергування уражених і неуражених ділянок шкіри), свербіж різної інтенсивності. Для МЕ характерними є асиметричні сверблячі ураження шкіри, чіткі межі вогнищ, суцільне залучення шкіри в зонах ураження з однаковою вираженістю процесу в центрі і на периферії, наявність пустул, гнійного ексудату, кірок, вхідних воріт для інфекційного чинника (травми, трофічні виразки, піодермія тощо). Шкіра обличчя пацієнтів не залучена в екзема-тозний процес.

Тривалість дерматозу склала від 9 міс до 3 років (в середньому ($1,6 \pm 0,4$) року). Легкий ступінь тяжкості ХрЕ встановлено у 18 (60,0 %) пацієнтів (у 6 з ІЕ, 12 з МЕ), середньотяжкий – у 12 (40,0 %) пацієнтів (у 5 з ІЕ, 7 з МЕ). Хворі на ІЕ та МЕ не відрізнялися між собою за віком, тяжкістю перебігу та частотою рецидивів захворювання.

Комбіновані зовнішні кортикостероїди, що містять протимікробні агенти, вже давно зайняли певне місце серед основних дерматологічних засобів. Це пов'язано з тим, що при багатьох захворюваннях шкіри гриби і бактерії можуть бути як етіологічними, так і патогенетичними чинниками. Значну частину показань до їх призначення складають запальні дерматози, ускладнені вторинною інфекцією. В ряді випадків лікар може лише припустити інфекційне походження, не маючи можливості це підтвердити лабораторно. Вирішення такої задачі дерматологи здійснюють майже щодня, призначаючи ті чи інші комбіновані засоби. Своєчасне призначення адекватної місцевої терапії здатне попередити прогресування хвороби, призначення системної терапії.

При хронічних дерматозах значно збільшується обмінення шкіри різними бактеріями та мікроміцетами, що призводить до високого ризику ускладнення вторинною інфекцією. Колонізація шкіри хворих на екзему, atopічний дерматит, псоріаз грибами *Candida albicans*, у порівнянні зі здоровими людьми, підвищена в 6 разів, а золотистим стафілококом удвічі [20, 21, 28]. Носійство золотистого стафілокока на неураже-

ній шкірі та слизовій оболонці носа виявлено більш ніж у 50 % пацієнтів із екземою кистей. В області висипів *S. aureus* виявлено у 80–100 % хворих. При цьому визначено кореляцію між ступенем колонізації золотистим стафілококом і тяжкістю перебігу екземи, носійство *S. aureus* є значним кофактором у патогенезі екземи кистей [26]. Зміна мікробіоти шкіри сприяє постійній сенсibilізації організму шляхом антигенної активності мікробних суперантигенів. Доведено, що антигени *S. aureus* активно стимулюють проліферацію Т-лімфоцитів, що підтримують запалення шкіри та призводять до порушень бар'єрної функції шкіри [15]. Методом метагеномного аналізу ідентифіковано штам *S. aureus* (TF3378), що має найбільш потужний проліферативний потенціал, активує клітини Лангерганса в епідермісі за допомогою взаємодії з Toll-подібними рецепторами, що супроводжувалося наступною проліферацією ефекторних Т-клітин [19]. Нині провідну роль серед умовно-патогенних мікроорганізмів, що викликають хронічні інфекційні ураження шкіри, грають і гриби роду *Candida*. Антигени грибів роду *Candida* є повноцінними антигенами, і у відповідь на них в організмі розвивається гіперчутливість уповільненого типу та утворюються специфічні антитіла, що обтяжує перебіг більшості захворювань алергічного генезу. Таким чином, у патогенезі дерматозів, ускладнених вторинною інфекцією, важливу роль грають патогенні бактерії та гриби, більше того, часто зустрічаються їх асоціації. Внаслідок цього при виборі терапії необхідна комбінація сильного безпечного кортикостероїду, протигрибкового та антибактеріального компонентів.

Крем «Тридерм» є сучасним комбінованим топічним препаратом, який має здатність усувати запальний процес, елімінувати патогенну бактеріальну та грибкову флору при оптимальних співвідношеннях ефективність — безпека. Вміст у засобі компонентів, які взаємно підсилюють один одного за активністю та доповнюють за спектром дії, дозволяє рекомендувати його на початковому етапі лікування, у тому числі до ідентифікації збудника, при дерматозах, ускладнених бактеріальною, грибковою чи змішаною інфекцією. Протизапальна дія бетаметазону дипропіонату пов'язана, в першу чергу, з активацією в клітинах транскрипції генів та утворенням білків, що володіють протизапальною активністю (ліпокортин-1, інгібітор ядерного фактора κВ, антагоніст рецепторів інтерлейкіну 1, нейтральна ендонуклеаза).

При виборі засобу терапії слід мати на увазі, що деякі антибіотики часто спричиняють алергічний контактний дерматит, разом з тим пре-

парати, що містять гентаміцин, позбавлені цього недоліку. Штами грибів, що мають природну резистентність до клотримазолу, трапляються рідко [13]. Слід зазначити, що клотримазол, крім власне протигрибкової дії, здатний надавати антибактеріальну дію щодо ряду мікроорганізмів, дозволяє потенціювати дію гентаміцину. Клотримазол легко проникає в шкіру і накопичується переважно в роговому шарі епідермісу, однак концентрація препарату і в більш глибоких шарах епідермісу достатня для загибелі дерматофітів.

Результати порівняльної оцінки мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) «Тридерму» та відтворених (генеричних) препаратів відносно контрольних штамів та клінічних ізолятів важливих бактеріальних та грибкових патогенів виявили відмінності активності гентаміцину і клотримазолу. МІК мазі і крему «Тридерм» відносно 20 з 25 бактеріальних та грибкових штамів (*Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.* та ін.) виявилася на 2–4 розведення нижчою, ніж МІК генерика. Активність препаратів «Тридерму» за окремими видами мікроорганізмів була на 6 розведень вищою, ніж для лікарських форм відтворених аналогів. Менші значення МІК на 2–4 розведення для крему і мазі «Тридерм» визначено для 4 із 7 штамів *Candida spp.* відносно таких для порівнюваних препаратів [5].

Місцеве лікування ХрЕ засобом «Тридерм» (крем/мазь) сприяло позитивній динаміці екзематозного процесу в усіх хворих (табл. 1). Регрес основних клінічних проявів або симптомів гострого (підгострого) запалення встановлено більш ніж у половини хворих на 7-й день від початку лікування. У більшості хворих (76,7 %) припинилося мокнуття/гнійна ексудація, відсутні нові висипи, набряк шкіри, у 66,7 % пацієнтів зникли свербіж/печіння чи суттєво понизилася їх інтенсивність у вогнищах ураження, у 36,7 % — еритема, у 63,3 % хворих регресували везикулярні/пустульозні елементи. Прояви хронічного запалення (застійна еритема, інфільтрація, лущення) через 1 тиждень лікування зникли чи стали слабкими у 33,3 %, через 2 тиж — зникли ще у 56,7 % хворих. На 28-й день спостереження (через 2 тиж після відміни препарату) нові висипи чи свербіж не з'явилися, але повністю не регресували інфільтрація та лущення (10,0 %), зберігалася синюшно-червоне забарвлення екзематозних вогнищ у хворих з тривалим перебігом хвороби (6,6 %). Більш швидке покращення і регрес дерматозу відбувалися при легкому ступені, порівняно з середньотяжким (рис. 1).

Вихідні значення індексу EASI у пацієнтів коливались у межах від 2,2 до 15,1 бала, у середньому ($10,56 \pm 1,43$) бала, при ускладненій ІЕ

Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів запалення у пацієнтів з хронічною екземою під впливом лікування місцевим засобом «Тридерм»

Об'єктивні та суб'єктивні ознаки хронічної екземи	Дні спостереження під час лікування		
	7-й	14-й	28-й
Припинення появи нових висипів, мокнуща, набряку	23 (76,7 %)	7 (23,3 %)	—
Припинення свербіжжя, печіння	20 (66,7 %)	10 (33,3 %)	—
Нормалізація забарвлення вогнищ ураження	11 (36,7 %)	17 (56,7 %)	2 (6,6 %)
Регрес везикульозних, папульозних, пустульозних висипань, кірок, екскоріацій	19 (63,3 %)	11 (36,7 %)	—
Регрес інфільтрації, лущення	10 (33,3 %)	17 (56,7 %)	3 (10,0 %)

Таблиця 2. Динаміка клінічних проявів хронічної екземи відповідно до індексу EASI у процесі лікування місцевим засобом «Тридерм»

Термін візиту	Індекс EASI
До лікування	10,56 ± 1,43
Через 1 тиждень	6,86 ± 0,92
Через 2 тижні	2,03 ± 0,27
Через 4 тижні	0,55 ± 0,06

((10,54 ± 1,48) бала) та ME ((10,59 ± 1,66) бала) достовірно не відрізнялись між собою (p > 0,05). Внаслідок проведеної терапії у 100 % хворих відзначено високу клінічну ефективність місцевого комбінованого препарату, що виражалося регресом чи ослабленням інтенсивності клінічних симптомів, зменшенням площі екзематозного вогнища та, відповідно, зниженням середніх значень індексу EASI, що згідно шкали EASI відповідало оцінці «майже чиста шкіра» (табл. 2).

Значення EASI у пацієнтів легкого і середнього ступеня тяжкості з ІЕ ((4,54 ± 0,65) і (17,83 ± 2,05) бала) та ME ((5,92 ± 0,71) і (18,6 ± 2,17) бала) були практично однакові (p > 0,05), тому при аналізі змін форму дерматозу не враховували.

Динаміку індексу EASI в процесі лікування пацієнтів з різним ступенем тяжкості ХрЕ наведено на рис. 1.

На 7-у добу терапії у хворих з легким ступенем дерматозу відзначено більш виражене пониження (на 40,1 %) індексу EASI до 3,02 ± 0,40 порівняно з середньотяжким ступенем, коли показник знизився трохи (на 22,2 %) — до (14,16 ± 1,77) бала. Суттєве зниження показника спостерігалось до 14-го дня терапії в обох групах до (0,35 ± 0,04) та (5,82 ± 0,69) бала відповідно (p < 0,05 до початкових даних), однак у пацієнтів з легким ступенем значення індексу EASI знизилось в 14,4 рази, з середнім ступенем тяжкості —

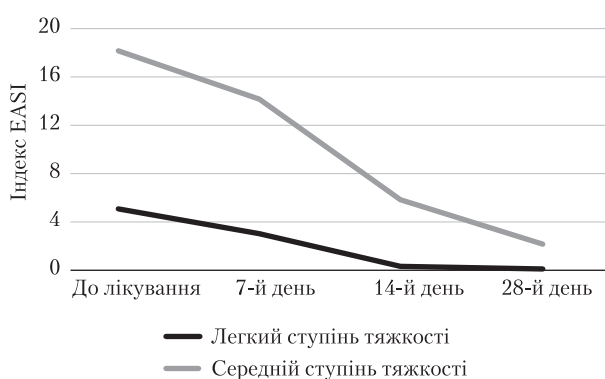


Рис. 1. Клінічна ефективність місцевого засобу «Тридерм» у терапії хронічної екземи легкого і середнього ступеня тяжкості

у 3,13 рази. На 28-й день спостереження (через 14 днів після відміни препарату) шкіра вогнищ у хворих на легкий ступінь майже не мала клінічних ознак дерматозу (EASI — 0,010 ± 0,003), на середній ступінь — залишалася незначно зміненою (слабка інфільтрація та лущення, синюшне забарвлення вогнища) (EASI — (2,17 ± 0,34) бала), що відповідало легкому ступеню тяжкості і потребувало продовження лікування місцевими некомбінованими кортикостероїдними засобами чи емоліентами до повного регресу.

Аналіз терапевтичної ефективності засобу «Тридерм» показав, що на 7-у добу у пацієнтів з ХрЕ ремісії досягнуто у 10 (33,3 %) пацієнтів, значного покращення у 12 (40,0 %), покращення — у 5 (16,7 %), відсутність ефекту — у 3 (10,0 %). До 14-ї доби ремісія визначена у 21 (70,0 %) хворого, значне покращення — у 6 (20,0 %), покращення — у 3 (10,0 %) пацієнтів (рис. 2).

Аналіз ефективності терапії залежно ступеня тяжкості ХрЕ визначив значно кращі результати лікування при легкому ступені — ремісія та значне поліпшення констатовано відповідно у 17 (94,4 %) та 1 (5,6 %) випадках. При середньотяжкому ступені ХрЕ ремісію встановлено у

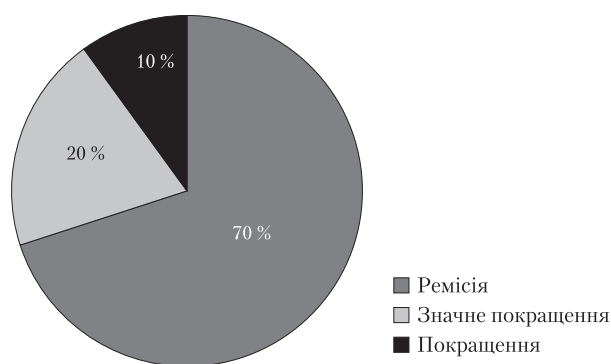


Рис. 2. Ефективність місцевого засобу «Тридерм» при хронічній екземі на 14-ту добу лікування

4 (33,3 %), значне покращення — у 5 (41,7 %) і покращення — у 3 (25,0 %) хворих.

Скарги на слабкий свербіж пред'являли 8 (26,6 %), помірний свербіж — 17 (56,7 %) хворих, виражений (сильний) свербіж — 5 (16,7 %) хворих. Інтенсивність свербіж до лікування становила від 2 до 10, в середньому — $(6,4 \pm 1,8)$ бала. Несуттєво вищим виявився показник при ІЕ ($(6,7 \pm 1,9)$ бала) відносно такого при МЕ ($(6,2 \pm 1,7)$ бала; $p > 0,05$). При використанні ЧШО, пацієнти оцінювали свербіж значно вище, ніж за ВАШ, — $(7,8 \pm 2,1)$ бала, однак тенденції змін не відрізнялися залежно форми дерматозу. Встановлено достовірні відмінності інтенсивності свербіж за обома показниками при легкому ступені (відповідно $(4,1 \pm 1,3)$ і $(5,6 \pm 1,7)$ бала) і середньотяжкому (відповідно $(7,9 \pm 2,4)$ і $(11,0 \pm 3,2)$ бала).

Інтенсивність свербіж після 2-го тижня лікування засобом «Тридерм» варіювала від 0 до 6 і статистично значуще зменшилася до $(1,5 \pm 0,5)$ балів за ВАШ (у 4,3 рази; $p < 0,05$) і до $(2,0 \pm 0,7)$ балів за ЧШО (в 3,9 рази; $p < 0,05$). Після зовнішньої терапії свербіж був відсутній у 18 (60,0 %) хворих, на слабкий свербіж скаржилися 9 (30,0 %) хворих, на помірний свербіж — 3 (10,0 %) хворих (рис. 3).

Аналіз динаміки інтенсивності свербіж на 7-му добу виявив суттєве пониження показників, оцінюваних за ВАШ, — з $(6,4 \pm 1,8)$ до $(2,2 \pm 0,9)$ бала, до 14-ї доби інтенсивність свербіж понизилася до $(1,5 \pm 0,5)$ бала. Наприкінці спостереження показник ВАШ склав $(0,8 \pm 0,2)$ бала, що відповідало легкому свербіж. Подібно зменшувався і показник свербіж за ЧШО (на 7-й день склав $(5,1 \pm 1,6)$ бала, 14-й день — $(2,0 \pm 0,7)$ бала і 28 день — $(1,4 \pm 0,3)$ бала).

У всіх пацієнтів до лікування зазначено погіршення ЯЖ, при цьому у 18 хворих (60,0 %) дерматоз надавав помірний вплив (на фоні поганого настрою, тривоги існувало відчуття соціальної і

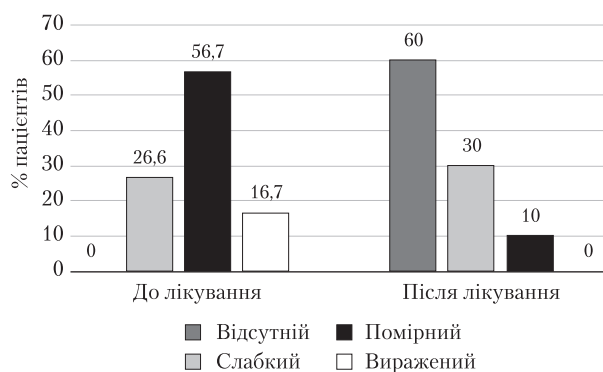


Рис. 3. Розподіл пацієнтів з хронічною екземою за інтенсивністю свербіж до і після терапії

фізичної неповноцінності), у 7 (23,3 %) — сильний вплив (виражена тривога, що проявлялася скаргами на задишку, серцебиття, дратівливість, непокоїло майбутнє) і у 5 (16,7 %) — незначний вплив хвороби на життя (розлади обмежувалися субклінічним рівнем через хибні уявлення про легке одужання, недостатніми знаннями про захворювання). На початку лікування показник ДІЯЖ становив від 6 до 19 балів, що відповідає помірному/сильному впливу на ЯЖ пацієнта.

ДІЯЖ в середньому у пацієнтів з ХрЕ становив $(11,2 \pm 3,3)$ бала, при легкому ступені — $(8,3 \pm 2,1)$ бала, середньотяжкому ступені — $(16,8 \pm 5,2)$ бала. Значення цього показника достовірно не відрізнялися у хворих на ІЕ, ускладнену вторинною інфекцією ($(10,81 \pm 3,0)$ бала), та МЕ ($(11,26 \pm 3,5)$ бала; $p > 0,05$).

Після проведеного лікування пацієнти відзначили покращення стану їх психічного та фізичного здоров'я (табл. 3). Так на 7-й день більшість (40,0 %) пацієнтів вказували на помірний вплив хвороби на своє повсякденне життя — зменшився психологічний дискомфорт від висипів, нормалізувалося самопочуття, збільшилася повсякденна активність, пацієнти повернулися до свого стандартного дозвілля, працювали або навчалися, зменшилася кількість проблем психологічного плану в особистих стосунках. Наведені зміни знаходилися в межах статистичної достовірності порівняно з такими до лікування ($p < 0,05$). На 14-й день застосування препарату «Тридерм» переважали хворі (56,7 %) з відсутністю впливу ХрЕ на їх психологічний комфорт і повсякденну фізичну активність. Разом з тим, 10,0 % пацієнтів відповіли, що хвороба продовжує сильно впливати на життя ($p < 0,05$). На 28-й день спостереження пацієнти визначили відсутність чи незначний вплив ХрЕ на життя у 86,6 % випадків, помірний і сильний — у 13,4 % хворих.

Вихідне значення ДІЯЖ у пацієнтів з ХрЕ (рис. 4) становило $(11,2 \pm 3,3)$ бала. На 7-й день

Таблиця 3. Динаміка показника якості життя у пацієнтів з хронічною екземою в процесі лікування місцевим засобом «Тридерм»

Ступінь впливу на життя за значенням ДІЯЖ, бали	Пацієнти з хронічною екземою, абс./%			
	День спостереження			
	0-й	7-й	14-й	28-й
Не впливає (0–1)	—	5/16,7	17/56,7	25/83,3
Незначно (2–5)	5/16,7	9/33,0	6/20,0	1/3,3
Помірно (6–10)	18/60,0	12/40,0	4/13,3	2/6,7
Сильно (11–20)	7/23,3	4/13,3	3/10,0	2/6,7

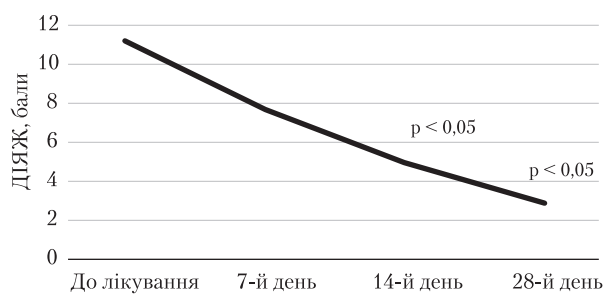


Рис. 4. Динаміка індексу ДІЯЖ у пацієнтів з хронічною екземою в процесі терапії

терапії визначено пониження значення індексу до $(7,7 \pm 2,0)$ бала, на 14-й день — $(5,0 \pm 1,6)$ бала, на 28-й — до $(2,9 \pm 1,1)$ бала. Статистично значуще пониження величини ДІЯЖ в 2,2 рази зареєстровано у хворих на момент закінчення терапії (через 2 тиж) і в 3,9 рази наприкінці спостереження відносно аналогічного показника до лікування ($p < 0,05$).

При легкому ступені дерматозу ЯЖ суттєво покращилася — індекс ДІЯЖ на 14-й день склав $(1,00 \pm 0,07)$ бала, на 28-й день — $(0,50 \pm 0,02)$ бала (хвороба практично не впливала на життя), при середньотяжкому ступені лікування також позитивно впливало на ЯЖ (відповідно $(10,9 \pm 3,1)$ і $(6,5 \pm 1,8)$ бала), але все ж захворювання надавало помірний вплив на життя і свідчило про неможливість відміни терапії. Визначена позитивна кореляція між індексами ДІЯЖ та EASI ($r = 0,47$; $p < 0,05$) дозволяє проводити моніторинг ефективності лікування, враховуючи суб'єктивний психосоціальний стан пацієнтів.

Аналіз динаміки шкірного патологічного процесу виявив швидкий регрес, зменшення площі ураження шкіри і тяжкості перебігу екзематозного процесу, пониження інтенсивності свербіжу чи його зникнення, покращення ЯЖ у пацієнтів, які отримували терапію препаратом «Тридерм», про що свідчить динаміка усіх використаних в дослідженні дерматологічних індексів (табл. 4).

Таблиця 4. Динаміка змін дерматологічних індексів у пацієнтів з хронічною екземою в процесі терапії (у відсотках зменшення до вихідного значення показника)

Дні спостереження	Дерматологічний індекс			
	EASI	ВАШ	ЧШО	ДІЯЖ
7-й	-30,5	-65,6	-34,6	-31,2
14-й	-80,8	-76,6	-74,4	-50,9
28-й	-94,8	-87,5	-82,0	-74,1

Достатні позитивні зміни відбувалися вже на 14-й день терапії, але й після відміни засобу продовжувалося покращення — незначне пониження EASI, більш виражене ДІЯЖ, що свідчило про ефективність терапії, покращувало комплаєнс і загальний стан хворих.

Під час усіх візитів пацієнти переважно відзначили «відмінний» та «гарний» ефект терапії препаратом «Тридерм». При цьому важливо, що думка лікаря і пацієнтів статистично достовірно не відрізнялися.

За час дослідження побічних реакцій та небажаних явищ, індивідуальної непереносимості препарату та розвитку алергічних реакцій не зареєстровано. При цьому не визначено системних негативних побічних реакцій чи загострення соматичної патології.

Усі пацієнти відзначили гарну переносимість препарату «Тридерм». Крім того, хворі зауважили позитивне сприйняття косметичних властивостей крему «Тридерм», а саме його приємну текстуру, швидке поглинання шкірою, відсутність запаху, кольору та слідів на одязі після застосування.

Відхилень лабораторних показників загальноклінічних аналізів крові та сечі, біохімічних аналізів крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТП, лужна фосфотаза, загальний білок, глюкоза, сечовина, креатинін) не визначено, що

свідчить про відсутність негативного впливу та безпеку препарату.

Засіб «Тридерм» випускається у двох формах: упаковка 15 г буде зручною пацієнтам з невеликою площею ураженнями або для короткого курсу терапії, економічна упаковка 30 г оптимальна для пацієнтів з великими ураженнями або за потреби тривалого використання.

Таким чином, внаслідок використання засобу «Тридерм» вдалося досягти позитивних змін клінічних проявів в усіх пацієнтів з ХрЕ — клінічна ремісія (зменшення EASI більш ніж на 75 % від вихідного стану) визначена у 70 % хворих, значне клінічне покращення (зменшення EASI на 50–75 %) і покращення у 30,0 % (зменшення EASI на 25–50 %), зникнення чи суттєве ослаблення свербіжності (зменшення інтенсивності свербіжності в 4,3 рази за ВАШ і в 3,9 рази за ЧШО), значне покращення ЯЖ (відсутність впливу хвороби на життя у 76,7 % хворих). Зовнішній засіб «Тридерм» максимально відповідає потребам терапії пацієнтів з дерматозами, ускладненими вторинною інфекцією, забезпе-

чуючи повне усунення симптомів захворювання, тим самим знижуючи ризик виникнення рецидиву.

Висновки

1. Застосування місцевого засобу «Тридерм», що має протизапальну, антибактеріальну та антимікотичну дію, обумовлює високу ефективність терапії хронічної екземи на різних стадіях запального процесу.

2. Клінічна ефективність засобу «Тридерм» дозволяє рекомендувати його для топічної терапії дерматозів, у патогенезі яких мають значення запалення, бактеріальна та грибоквова флора (ускладнена істинна та мікробна екзема, atopічний дерматит тощо).

3. Призначення крему/мазі «Тридерм» дозволяє посилити прихильність до терапії, понизити ризик розвитку небажаних реакцій та взаємодій між діючими речовинами.

4. Гарна переносимість препарату та відсутність побічних ефектів свідчать про сприятливий профіль безпеки досліджуваного препарату.

Список літератури

1. Александрук ОД. Клініко-патогенетичне порівняння перебігу atopічного дерматиту та істинної екземи. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2017;4(67):118-125.
2. Болотна ЛА. Мікробна екзема: можливості комбінованої топічної терапії. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2015;1(56):79-86.
3. Болотна ЛА, Лисенко КІ. Порівняльна оцінка рівня β-дефензину у хворих на хронічну екзему різної тяжкості. Міжнародний мед журн. 2020;26(3):67-71.
4. Гілюк ВВ. Стан мікроциркуляції в шкірі та визначення рівня азоту оксиду у хворих на справжню екзему. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2017;4:71.
5. Грамматикова НЭ. Сравнительное изучение антимикробной активности комбинированных топических лекарственных форм бетаметазона, гентамицина и клотримазола in vitro. Хим-фарм журн. 2019;53(10):45-49.
6. Денисенко ОІ, Степан НА. Клінічні результати різних методів лікування хворих на екзему. Журн дерматовенерол і косметол ім. МО Торсуева. 2017;2:36-40.
7. Кутасевич ЯФ, Джораєва СК, Гончаренко ВВ. Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних особливостей перебігу atopічного дерматиту та справжньої екземи, обтяжених стафілококовою інфекцією. Дерматол, венерол. 2020;1:8-15. doi: 10.33743/2308-1066-2020-1-8-16. <http://idvamn.com.ua/wp-content/uploads/2020/05/kutasevich.pdf>
8. Литинська ТО, Коржова ТП. Роль порушення мікробіоти товстої кишки в патогенезі псоріазу та інфекційної екземи. Лік справа. 2018;7/8:92-97. doi: 10.31640/JVD.7-8.2018(16).
9. Мурзина ЭА. Оригинальный или генерический комбинированный топический глюкокортикостероид. В чем отличия? Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2019;3(74): 118-125. doi: 10.30978/UJDVK2019-3-45.
10. Хруц ВІ, Павленко ОВ, Шухтін ВВ, Шухтіна ІМ. Стан систем гомеостазу у хворих на інфекційну екзему. Лік справа. 2019;4:8-15. doi.org/10.31640/JVD.4.2019(2).
11. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. J Am Acad Dermatol. 2013 Jul;69(1):143-55. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.016.
12. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
13. Frei-Madrzak M, Golec S, Wlodarzki K, Choroszy-Krol I. Susceptibility to Clotrimazole of Candida spp. Isolated from the genitourinary system — a single center study. Pathogenes. 2021 Sep 4;10(9):1142. doi: 10.3390/pathogens10091142.
14. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, et al. The Eczema Area and Severity Index — A practical guide. Dermatitits. 2022 May-Jun;33(3):187-192. doi: 10.1097/DER.0000000000000895.
15. Iwamoto K, Moriwaki M, Niitsu Y, et al. Staphylococcus aureus from atopіc dermatitis skin alters cytokine production triggered by monocyte-derived Langerhans cell. J Dermatol Sci. 2017 Dec;88(3):271-279. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.08.001.
16. Jagielski T, Rup E, Ziolkowska A, et al. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with atopіc dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. BMC Dermatol. 2014 Mar 7;14:3. doi: 10.1186/1471-5945-14-3.
17. Lax SJ, Harvey J, Axon E, et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Mar 11;3(3):CD013356. doi: 10.1002/14651858.CD013356.pub2.
18. Leung AK, Lam JK, Leung AA, et al. Nummular eczema: an updated review. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2020;14(2):146-155. doi: 10.2174/1872213X14666200810152246.
19. Li Y, Wei X, Li L. Risk factors in outpatients with dermatitis and eczema in tertiary hospitals of China who have clinically suspected bacterial infection. Biomed Res Int. 2020 Nov 27;2020:7621217. doi: 10.1155/2020/7621217.
20. Liaw FY. The Infectious complications of eczema. J Dermatitits. 2022;7(157). <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/the-infectious-complications-of-eczema-113170.html>.
21. Majewskaa N, Zarębab I, Surażyńskib A, Galickaa A. Methylparaben-induced decrease in collagen production and

- viability of cultured human dermal fibroblasts. *J Appl Toxicol*. 2017;37(9):1117-1124. doi: 10.1002/jat.3466.
22. Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):497-501. doi: 10.2340/00015555-1265.
 23. Robinson CA, Love LW, Farci FF. Nummular Dermatitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 33351436.
 24. Salava A. Настанова 00262. Дерматит гомілки. Duodecim Medical Publications Ltd Raimo Suhonen, 2013. 29 с. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3148>.
 25. Salava A. Настанова 00284. Нумулярний дерматит. Duodecim Medical Publications Ltd Raimo Suhonen, 2013. 9 с. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3168>.
 26. Sarmiento PM, Azanza JJ. Dyshidrotic eczema: a common cause of palmar dermatitis. *Cureus*. 2020;12(10):e10839. doi: 10.7759/cureus.10839.
 27. Silvestre JF. About the need and the future of eczema units. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(6):465-467. doi: 10.1016/j.ad.2018.06.001.
 28. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, et al. The skin commensal yeast *Malassezia* triggers a type 17 response that coordinates anti-fungal immunity and exacerbates skin inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25:389-403. doi: 10.1016/j.chom.2019.02.002.
 29. Yosipovitch G, Nedorost ST, Silverberg JI, et al. Stasis dermatitis: An overview of its clinical presentation, pathogenesis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24: 275-286. doi: 10.1007/s40257-022-00753-5.

O.I. Sarian

Kharkiv National Medical University

Clinical effectiveness of combined topical remedy «Triderm» in treatment of chronic eczema

Objective – evaluation of the effectiveness, safety and tolerability of the local remedy «Triderm» in the treatment of patients with chronic eczema (ChE).

Materials and methods. 30 patients with ChE aged from 25 to 47 years were examined. Among the patients, the diagnosis of true eczema (TE) complicated by secondary infection was established in 37.7%, microbial eczema (ME) – in 63.3 % of cases. A mild degree of severity of ChrE was established in 18 (60.0 %) patients (in 6 with TE, 12 with ME), moderate – in 12 (40.0 %) patients (in 5 with TE, in 7 with ME). Patients used the topical combined glucocorticosteroid «Triderm» twice a day for 14 days. The clinical effectiveness of the local drug was evaluated on the 7th and 14th days of treatment and on the 28th day after the start of therapy according to the dynamics of EASI (Eczema Area and Severity Index), visual analog scale (VAS) of itching, numerical rating scale (NRS) and Dermatological Index of Quality of Life (DIQL).

Results and discussion. As a result of the use of «Triderm», positive changes in clinical manifestations were achieved in all patients with ChE – clinical remission (decrease in EASI by more than 75 % from the initial state) was determined in 70 % of patients; significant clinical improvement (decrease in EASI by 50–75 %) and improvement of 30 % (decrease of EASI by 25–50 %), disappearance or significant weakening of itching (decrease in intensity of itching by 4.3 times according to VAS and 3.9 times according to NRS), significant improvement of quality of life (absence of disease impact on life in 76.7 % of patients). Faster improvement and regression of dermatosis, recovery of other dermatological indicators occurred with a mild degree, compared to a medium-severe one.

Conclusions. The use of the local combined drug «Triderm» which has anti-inflammatory, antibacterial and antimycotic effects, determines the high efficiency of chronic eczema therapy at various stages of the inflammatory process. The clinical effectiveness of «Triderm» allows it to be recommended for the topical therapy of dermatoses in the pathogenesis of which inflammation, bacterial and fungal flora are important (complicated true and microbial eczema, atopic dermatitis, etc.). The use of «Triderm» cream/ointment allows increasing the compliance, reducing the risk of developing unwanted reactions and interactions between active substances. The good tolerability of the drug and the absence of side effects indicate a favorable safety profile of the studied drug.

Keywords: chronic eczema, topical treatment, «Triderm», effectiveness, safety, tolerability. □

Дані про автора:

Саріан Олена Ігорівна, доц. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології
<http://orcid.org/0000-0001-7582-1813>
 61022, м. Харків, просп. Науки, 4
 E-mail: elensarian@gmail.com

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в «Українському журналі дерматології, венерології, косметології». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (накази МОН України № 32 від 15.01.2018 р., № 1437 від 18.11.2020 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors). Статті у журналі розміщуються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-ND 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>).

Статті публікуються українською та англійською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній формі на електронну пошту редакції (E-mail: vitapol3@gmail.com) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоналізувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3×4 см та роздільною здатністю 300 dpi;
- пошту та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані та ідентифікатори ORCID. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевірити правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язково підписи всіх авторів.

У кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМІ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазна-

чена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менше як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менше як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org/>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, зазначає, чи відповідає методика їхнього проведення Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Повідомте, чи узгоджуються методи знеболювання та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці кирилицею, а потім латиницею. Оформлення має відповідати стандарту NLM (National Library of Medicine; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>).

Посилання на статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книжки, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерело, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англійського сайту як однієї з вимог міжнародних наукометричних баз внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначити мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКІПТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnuk.ua/translit.php>, <https://rasport.org.ua/vazhливо/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Наукові дослідження», «Фармакотерапія в дерматовенерології», «Огляди», «На допомогу практичному лікарю» та «Клінічний випадок», підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Решта — оцінюється головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Рукописи надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
Email: vitapol3@gmail.com