



Національний
медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація
лікарів-дерматовенерологів
і косметологів

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

№ 1 (92)
2024

УЖДВК

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

Інфекційні ускладнення
при atopічному дерматиті

Дермальний кровообіг
у хворих на червоний
плескатий лишай

Варикозна екзема:
патогенетичні та клініко-
патологічні аспекти

УЖДВК

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

Ukrainian Journal of
Dermatology, Venerology,
Cosmetology

Scientific and practical journal

WWW.UJDVC.COM.UA

Дерива С МС — мікросферна технологія доставки адапалену та кліндаміцину, забезпечує швидкий регрес висипань¹



1 раз на добу на ніч

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2019*

- **Дерива С МС** комплексно впливає на основні ланки патогенезу акне²
- **Дерива С МС** забезпечує рівномірний розподіл адапалену всередині волосяного фолікула¹
- **Дерива С МС** — унікальна комбінація з адапаленом, що збільшує у 2,5 рази⁴ проникнення антибіотика до сально-волосяного фолікула⁴

Дерива водний гель — для надійного контролю акне після основного лікування Дерива С МС

- **Дерива водний гель** нормалізує проліферацію фолікулярного епітелію, знижуючи ризик появи нових мікрокомедонів²
- **Дерива водний гель** надає антисеборейну дію³
- Підтримуюча терапія акне до 12 міс.⁵

	Запалення ²	Бактерії ²	Фолікулярний гіперкератоз ²	Гіперпродукція шкірного сала
Дерива С МС (Адапален + кліндаміцин)	++	++	++	(+) ³
Дерива водний гель (Адапален)	+		++	(+) ³

Рекомендації щодо лікування

	КУРС ТЕРАПІЇ ⁶	ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ ⁵
Акне середнього ступеню тяжкості	ДЕРИВА С МС 1 раз на добу на ніч	ДЕРИВА ВОДНИЙ ГЕЛЬ 1 раз на добу на ніч (2–3 рази на тиждень до 12 місяців)
Легке акне	ДЕРИВА ВОДНИЙ ГЕЛЬ 1 раз на добу на ніч (тривалість лікування — 8–12 тижнів)	

1. Калюжная Л.Д., Гречанская Л.В., Петренко А.В. Украинское руководство по лечению акне с учетом международных позиций. Дерматолог. 2019. 2. Golligorski H.P.M. От нового видения патогенеза акне к новым подходам к лечению // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. — 2015. 3. Болонья Л.А. Использование синтетических ретиноидов нового поколения для наружного лечения акне // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2014. — № 2(53). 4. Gaurav K Jain, Faizan J Ahmed. Penetration of clindamycin after preproliferative application of adapalene // India journal of dermatology, venereology and leprology. In vitro and in vivo studies. 2007 Sep-Oct. 73 (5):326-329. 5. Kohan M.J.M., Kenikofeot Ю.В., Полещук А.И. Актуальные подходы к наружной терапии акне // Вестник дерматологии и венерологии. — 2016. — № 2. — С. 83–87. 6. Инструкция для медичного застосування лікарського засобу.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дерива С МС.

Склад: діючі речовини: адапален (мікронізований), кліндаміцин; 1 г гелю містить адапалену (мікронізованого) 1 мг, кліндаміцину (у вигляді кліндаміцину фосфату) 10 мг; допоміжні речовини: динатрію едетат, карбомер 940, пропіленгліколь, метилпарагідроксибензоат (Е 218), полоксамер 407, феноксиетанол, натрію гідроксид, вода очищена. **Показання:** Місцеве лікування звичайних вугрів (акне vulgaris). **Противопоказання:** підвищена чутливість до адапалену, кліндаміцину або до інших компонентів препарату, а також лінокоміцину, Ентерит, візковий коліт, коліт, асоційований з антибіотиками (в анамнезі). **Побічні реакції:** в окремих випадках при нанесенні гелю у надмірних кількостях спостерігалися реакції типові для іригатиного дерматиту. У таких випадках рекомендується застосування зволожувача. Почервоніння, лущення, сухість, свербіж і печіння шкіри у місці нанесення гелю одразу після його нанесення, яке минає у подальшому. Алергічні реакції, реакції фоточутливості, акне, відчуття поколювання, гранулемативний фолікуліт, шлунково-кишкові розлади, біль в животі, кропив'янка, підвищена жирність шкіри, контактний дерматит, біль на шкірі, набряк шкіри, еритема повік, свербіж повік, набряк повік, відчуття дискомфорту. Незважаючи на те, що лише невелика кількість кліндаміцину всмоктується через шкіру, дуже рідко повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту при використанні топічних препаратів кліндаміцину. Тому існує теоретичний ризик розвитку псевдомембранозного коліту, спричинений застосуванням кліндаміцину. **Категорія відпуску:** без рецепта. **Виробник:** Glenmark Фармасьютикалз Лтд, / Glenmark Pharmaceuticals Ltd, Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності, Дільниця № E-37/39, Ем.Ав.Ді.Сі., Сатур, Насік — 422 007, Індія, Plot No E-37/39, M.L.D.C., Industrial Estate, Satpur, Nasik — 422 007, Індія, Дерива С МС: Реєстраційне посвідчення: UA/14954/01/01; Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 07.11.2018.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕРИВА ВОДНИЙ ГЕЛЬ.

Склад: діюча речовина: адапален; 1 г гелю містить адапалену 1 мг; допоміжні речовини: динатрію едетат, карбомер 940, пропіленгліколь, метилпарагідроксибензоат (Е 218), полоксамер 407, феноксиетанол, натрію гідроксид, вода очищена. **Показання:** місцеве лікування звичайних вугрів (акне vulgaris). **Противопоказання:** підвищена чутливість до адапалену або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції:** алергічні реакції, реакції фоточутливості, відчуття поколювання, почервоніння, лущення, сухість і печіння шкіри у місці застосування, часта спостерігається свербіж і печіння шкіри одразу після нанесення гелю, а також загострення вугрового процесу, подразнення шкіри у перші тижні лікування. Ці явища оборотні і зазвичай зникають або слабшають після одного місяця лікування. **Категорія відпуску:** без рецепта. **Виробник:** Glenmark Фармасьютикалз Лтд, / Glenmark Pharmaceuticals Ltd, Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності, Дільниця № E-37/39, Ем.Ав.Ді.Сі., Сатур, Насік — 422 007, Індія, Plot No E-37/39, M.L.D.C., Industrial Estate, Satpur, Nasik — 422 007, Індія, Дерива водний гель: Реєстраційне посвідчення: UA/9164/01/01; Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 22.10.2018.

Матеріал підготовлено у березні 2023 р. Перед застосуванням лікарського засобу обов'язково проконсультуйтеся з лікарем і ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату та інформацією про наявність протипоказань. Інформація надається виключно для медичних та фармацевтичних працівників, а також призначається для розповсюдження на конференціях та семінарах з медичної тематики. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

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



Хеафолік® ДЛЯ ЧОЛОВІКІВ

Стимуляція росту волосся зсередини

Запатентована формула Tricologic®

Хеафолік® для чоловіків містить формулу Tricologic® for men — це запатентований аміно-лігнановий комплекс (селен, цинк, лігнани, міо-інозитол, N-ацетилцистеїн та інші амінокислоти, екстракт виноградних кісточок) для зупинки випадіння та стимуляції росту волосся.



Доведена ефективність

Застосування Хеафолік® для чоловіків в комплексній терапії андрогенетичної алопеції (АГА) позитивно впливає на динаміку наступних показників:

- ✓ густота волосся
- ✓ середній діаметр волосся
- ✓ кількість волосин на фолікулярний юніт

Хеафолік® для чоловіків добре переноситься та може бути рекомендований для призначення пацієнтам, які проходять лікування АГА.*


VITABIOTICS


№1
у Великобританії


**Королівська
відзнака
за ІННОВАЦІЇ**

*Багатоцентрове дослідження "Переваги комбінованого лікування андрогенетичної алопеції у чоловіків з додаванням комплексу з антиоксидантною та метаболічною активністю (Хеафолік® для чоловіків) у порівнянні з монотерапією міноксидилом" проводилось у 2024 році протягом 6 місяців на базі МЦ «Хобзей Клінік» (м.Київ) та МЦ «Інститут трихології» (м. Харків). Участь у дослідженні брали 40 пацієнтів чоловічої статі віком 25-49 років з діагнозом андрогенетична алопеція (різні стадії). Результати зафіксовано на оглядових фотографіях та трихоскопії. За результатами дослідження доведено, що застосування комплексу Хеафолік® для чоловіків для групи пацієнтів (чоловіків) в комплексній терапії АГА показало більш позитивну динаміку показників густоти волосся, середнього діаметру волосся та кількості волосин на фолікулярний юніт в андрогензалежній зоні порівняно з групою, що не приймала дієтичні добавки з антиоксидантною та метаболічною активністю.

Реклама. Хеафолік. Дієтична добавка. DM.UA.HAI.24.03.01

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

№ 1 (92)
2024

УЖДВК

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» // 2024 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 ЛТМ»

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

РЕЦЕНЗОВАНЕ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ
ВИДАННЯ

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

Рекомендовано Вченою радою
НМУ імені О.О. Богомольця
Протокол № 9 від 28.03.2024 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
Друк ФОП Гордукова І. Є.
(Код ЄДРПОУ 2228230489)
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Привокзальна, 20

Підписано до друку 29.03.2024 р.
Замовлення № 124Д
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)
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

Айзятупов 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)
Діла 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)
Фучіжи 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		SCIENTIFIC RESEARCHES	
4	Характеристика інфекційних ускладнень при середньотяжких та тяжких формах атопічного дерматиту М.Е. Запольський, М.М. Лебедюк, Г.С. Маринюк, Д.М. Запольська, Л.М. Тимофєєва	4	Characteristics of infectious complications in moderate and severe forms of atopic dermatitis M.E. Zapolskiy, M.M. Lebediuk, G.S. Maryniuk, D.M. Zapolska, L.M. Tymofieieva
10	Функціональний стан дермального кровообігу у хворих на червоний плесканий лишай К.А. Манвелова	10	Functional state of dermal circulation in patients with lichen planus K.A. Manvelova
СПОСТЕРЕЖЕННЯ З ПРАКТИКИ		OBSERVATION FROM PRACTICE	
16	Порокератоз у різних вікових групах: від клінічних проявів до особливостей менеджменту пацієнтів (клінічні випадки) Г.І. Макуріна, Л.О. Чернеда, А.В. Калмикова	16	Porokeratosis in different age groups: from clinical manifestations to features of patient management (clinical cases) H.I. Makurina, L.O. Cherneda, A.V. Kalmykova
24	Виявлення позитивного тесту на <i>Trichomonas vaginalis</i> в ексудаті з ротоглотки хворої на фарингіт методом ампліфікації нуклеїнових кислот: випадок з практики О.П. Шевченко, П.В. Бардов, О.Ю. Мацас, О.І. Мулькіна, О.В. Воробйова	24	Detection of positive test for <i>Trichomonas vaginalis</i> in oropharyngeal exudate from a patient with pharyngitis by amplification of nucleic acids: clinical case O.P. Shevchenko, P.V. Bardov, O.Y. Matsas, O.Y. Mulkina, O.V. Vorobiova
30	Гранулематозний хейліт Мішера: випадок з практики В.Є. Ткач, О.Д. Александрук, М.С. Волошинович, І.Д. Костишин, Н.Р. Матковська, Н.В. Козак	30	Miescher's cheilitis granulomatosa: a case report V.Ye. Tkach, O.D. Aleksandruk, M.S. Voloshynovych, I.D. Kostyshyn, H.R. Matkovska, N.V. Kozak
ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ		PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY	
34	Топічні ретиноїди: роль і місце в терапії акне Л.А. Болотна	34	Topical retinoids: role and place in acne therapy L.A. Bolotna
43	Онїхомікоз: сучасні стратегії терапії (досягнення, проблеми, перспективи) Н.Ю. Резніченко, М.П. Красько, Ю.Г. Резніченко	43	Onychomycosis: modern therapeutic strategies (achievements, problems, prospects) N.Yu. Reznichenko, M.P. Krasko, Yu.G. Reznichenko
55	Варикозна екзема: патогенетичні та клініко-патологічні аспекти. Нові парадигми лікування з використанням сучасних венотонізуючих засобів Т.О. Литинська, С.М. Раздайбєдін, В.В. Копач	55	Varicose eczema: pathogenetic and clinical-pathological aspects. New treatment paradigms with the use of modern venotonic drugs T.O. Lytynska, S.M. Razdaibiedin, V.V. Kopach
ОГЛЯДИ		REVIEWS	
61	Інсулінорезистентність та хронічні запальні дерматози Л.А. Болотна, О.І. Саріан, Я.О. Ємченко	61	Insulin resistance and chronic inflammatory dermatoses L.A. Bolotna, O.I. Sarian, Ya.O. Yemchenko
НЕКРОЛОГИ		OBITUARIES	
69	Пам'яті професора Вікторії Олександрівни Савоськіної	69	In memory of Professor Viktoriia Savoskina
70	ДО УВАГИ АВТОРІВ	70	FOR AUTHORS

М.Е. Запольський^{1,2}, М.М. Лебедюк¹, Г.С. Маринюк¹,
Д.М. Запольська^{1,2}, Л.М. Тимофеева¹

¹Одеський національний медичний університет

²Клініка «Ренесанс-Медікал», Одеса

Характеристика інфекційних ускладнень при середньотяжких та тяжких формах atopічного дерматиту

Атопічний дерматит (АД) — поліфакторне, генетично детерміноване захворювання з хронічним рецидивним перебігом та схильністю до гіперімунноглобулінемії Е. Значну роль у підтримці запалення при АД відіграє аномальна колонізація *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur* та *Herpes simplex*.

Мета роботи — визначити частоту бактеріальних, мікотичних і вірусних ускладнень у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом АД.

Матеріали та методи. Із 2018 до 2023 р. під нашим спостереженням були 80 хворих на АД (середньотяжкі та тяжкі форми) віком від 1 до 53 років (середній вік — 14,6 року). До дослідження були включені пацієнти з індексом SCORAD ≥ 25 . Для підтвердження характеру інфекційного ускладнення як додаткові методи обстеження використовували: мікроскопію, бактеріологічний посів, ампліфікаційні методи дослідження, дерматоскопію, імуноферментний аналіз.

Результати та обговорення. Проаналізовано загальну кількість рецидивів АД протягом року залежно від віку та статі пацієнтів. Найбільше їх ($9,4 \pm 0,6$) спостерігали у пацієнтів віком від 6 до 10 років. Частота рецидивів АД мала певну кореляцію з тяжкістю перебігу дерматозу: показники індексу SCORAD зростали до $31,2 \pm 0,4$ за найвищої частоти рецидивів захворювання ($9,4 \pm 0,6$) на рік і, як наслідок, збільшення частоти інфекційних ускладнень. Проведений аналіз показав, що в кожній віковій групі хворих на АД існує характерний спектр бактеріальних, мікотичних та вірусних ускладнень. Найчастішими інфекційними ускладненнями АД в обстежених були стрептостафілодермія (18,8 %), контагіозний моллюск (11,3 %), мікотичні ураження (10,0 %), герпетична інфекція (6,3 %), вірус Коксакі (3,8 %), ВЕБ-інфекція (2,5 %).

Висновки. За результатами клінічного дослідження встановлено, що інфекційні ускладнення при АД мають вікові, гендерні, топографічні особливості, які можуть відозмінювати перебіг та прогноз дерматозу. На тлі зниженої імунореактивності у хворих на АД зростає ризик виникнення дисемінованих, загрозливих для життя форм інфекцій.

Ключові слова

Атопічний дерматит, стрептостафілодермія, контагіозний моллюск, мікотичні ураження, герпетична інфекція, вірус Коксакі, ВЕБ-інфекція.

Атопічний дерматит (АД) — поліфакторне, генетично детерміноване захворювання з хронічним рецидивним перебігом та схильністю до гіперімунноглобулінемії Е. Типовими симптомами дерматозу є папули, ліхенізація, екскоріації, активність яких залежить від гіперчутливості до специфічних та неспецифічних подразників (алергенів). Дерматоз характеризується віковими особливостями клінічних проявів та терапевтичних підходів [1, 3, 9].

АД суттєво впливає на якість життя не тільки хворого, а й членів його сім'ї, спричиняє розвиток серйозних психоемоційних проблем та соціальну дезадаптацію [2, 9].

В основі патогенезу АД лежить дисфункція імунної системи з переважанням активності Т-хелперів 2-го, рідше 1-го типу (Th2/1-клітин), нестабільністю мембран опасистих клітин та базофільних гранулоцитів, збільшенням вироблення медіаторів запалення (гістаміну, серотоні-

ну, брадикініну, гепарину тощо). Полісенсифікація, характерна для АД, виявляється посиленням алерген-презентуючої активності клітин Лангерганса і значним зростанням рівня специфічних та загальних імуноглобулінів Е. Своєю чергою підвищення концентрації антитіл класу IgE активує макрофаги і додатково посилює дегрануляцію опасистих клітин і базофільних гранулоцитів. Формується свого роду замкнене коло, що призводить до руйнування Th2-клітин і посилення вироблення прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-13, ФНП тощо (з переважанням в інфільтраті Th2-клітин), супроводжуючись інтенсивним свербіжем та хронічним запаленням шкіри [1, 4, 7, 8].

До найбільш значущих цитокінових рецепторів, що впливають на перебіг АД, відносять внутрішньоклітинні рецептори ферменту janus-кінази (JAK). Використання препаратів, що пригнічують JAK-сигнальні шляхи за рахунок інгібування janus-кінази, показало високу ефективність при лікуванні хворих на АД. Попри те, що роль JAK у розвитку та підтримці АД до кінця не вивчено, розробку нових топічних та системних інгібіторів цього протеїну вважають найбільш перспективним напрямом у дерматології [6, 7].

Значну роль у патогенезі АД відіграє порушення метаболізму ліпідів шкіри з мутацією основного структурного епідермального білка філагрину. Стан захисного гідроліпідного шару шкіри суттєво залежить від рівня цього протеїну, його спроможності стримувати трансепідермальну втрату вологи та запобігати розвитку ксерозу шкіри. На жаль, більшість пацієнтів не приділяють достатньої уваги зволоженню шкіри та щоденному використанню емолієнтів, що призводить до порушення гідроліпідної оболонки шкіри та росту патогенних мікроорганізмів [1, 7, 10].

До найчастіших бактеріально-вірусних ускладнень АД відносять: стрептостафілодермію, контагіозний молоск, мікотичні ураження, кандидамікоз, герпетичну інфекцію, вірус Коксакі тощо. На тлі atopії інфекційний процес характеризується швидкістю прогресування, стійкістю перебігу та високою частотою ускладнень. Значну роль у підтримці запалення при АД відіграє аномальна колонізація *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur* та *Herpes simplex* [2, 5, 7].

Початкові прояви інфекційних ускладнень АД іноді важко виявити, що впливає на подальший перебіг та прогноз дерматозу. Вважаємо за доцільне проаналізувати характер та частоту інфекційних ускладнень у пацієнтів із середньотяжкими та тяжкими формами АД.

Мета роботи — визначити частоту бактеріальних, мікотичних і вірусних ускладнень у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом АД.

Матеріали та методи

Із 2018 до 2023 р. під нашим спостереженням були 80 хворих на АД (середньотяжкі та тяжкі форми) віком від 1 до 53 років (середній вік — 14,6 року). У більшості з них захворювання починалось з перших років життя зі зниженням активності дерматозу у віці старше 18 років. У дослідження були включені пацієнти з індексом SCORAD ≥ 25 . Гендерне співвідношення у групах спостереження становило 1 : 1. Більшість обстежених (61—76,3 %) були віком від 1 до 14 років, тому перед початком спостереження батьки надали інформаційну згоду на участь у дослідженні.

Для підтвердження характеру інфекційного ускладнення як додаткові методи обстеження використовували: мікроскопію, бактеріологічний посів, ампліфікаційні методи дослідження, дерматоскопію, імуноферментний аналіз.

Проаналізовано загальну кількість рецидивів АД протягом року залежно від віку та статі пацієнтів. Найбільшу кількість рецидивів ($9,4 \pm 0,6$) зареєстровано у пацієнтів віком від 6 до 10 років. Також високу частоту загострень АД протягом року відзначено в обстежених віком від 1 до 5 років та від 10 до 14 років — $7,3 \pm 0,8$ та $7,9 \pm 0,9$ відповідно. Загальну характеристику пацієнтів за віком, кількістю рецидивів та тяжкістю перебігу дерматозу представлено в табл. 1.

Результати та обговорення

Як видно з результатів, представлених в табл. 1, частота рецидивів АД мала певну кореляцію з тяжкістю перебігу дерматозу. Показники індексу SCORAD у пацієнтів з найвищою частотою ($9,4 \pm 0,6$) рецидивів захворювання протягом року зростали до $31,2 \pm 0,4$. Зниження частоти рецидивів АД свідчило про більш швидку нормалізацію показників індексу площі та тяжкості дерматозу і, як наслідок, зниження частоти виникнення інфекційних ускладнень.

Проведений аналіз засвідчив, що в кожній віковій групі хворих на АД існує характерний спектр бактеріальних, мікотичних та вірусних ускладнень. Так, серед пацієнтів віком від 1 до 5 років стрептостафілококову інфекцію виявлено у 5 (6,3 %), у яких вона мала обмежений характер з локалізацією переважно на відкритих ділянках тіла (обличчя, руки). Серед пацієнтів віком від 6 до 10 років стрептостафілококові ускладнення носили більш дисемінований характер, їх спостерігали у 8 (10,0 %) осіб. Зростання частоти піокової інфекції майже вдвічі пояснювалось більш активним відвідуванням дітьми організованих колективів (школи, спортивні секції, дитячі гуртки). Серед пацієнтів більш

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих на АД

Вік, років	Кількість хворих (%)	Чоловіки (%)	Жінки (%)	Кількість рецидивів протягом року	Середній показник SCORAD
1–5	21 (26,3)	11 (13,8)	10 (12,5)	7,3 ± 0,8	26,7 ± 0,3
6–10	27 (33,8)	14 (17,5)	13 (16,3)	9,4 ± 0,6	31,2 ± 0,4
10–14	15 (18,8)	8 (10,0)	7 (8,8)	7,9 ± 0,9	27,0 ± 0,5
14–18	10 (12,5)	4 (5,0)	6 (7,5)	6,2 ± 0,7	25,8 ± 0,1
18 та старше	7 (8,8)	3 (3,8)	4 (5,0)	5,7 ± 0,6	23,9 ± 0,4
Разом	80	40 (50,0)	40 (50,0)	7,9 ± 0,4	28,1 ± 0,4

Примітка. $p \geq 0,1$ — коефіцієнт достовірності. Так само в табл. 2.

Таблиця 2. Характер інфекційних ускладнень у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом АД

Інфекційні ускладнення АД	Загальна кількість хворих (%)	Чоловіки (%)	Жінки (%)	Середній вік пацієнтів, року
Стрептостафілодермія	15 (18,8)	8 (10,0)	7 (8,8)	7,8 ± 0,9
Контагіозний моллюск	9 (11,3)	5 (6,3)	4 (5,0)	5,1 ± 0,7
Мікотична інфекція	8 (10,0)	5 (6,3)	3 (3,8)	11,2 ± 1,1
Герпесвірус (1–2-й тип)	5 (6,3)	1 (1,3)	4 (5,0)	7,1 ± 0,7
Вірус Коксакі	3 (3,8)	2 (2,5)	1 (1,3)	6,3 ± 0,6
ВЕБ-інфекція	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	9,5 ± 0,8
Вірусна екзантема	1 (1,3)	1 (1,3)	—	1,5 ± 0,9
Синдром Джаноті–Крості	1 (1,3)	1 (1,3)	—	3,5 ± 0,6
Разом	44 (55,0)	24 (30,0)	20 (25,0)	8,4 ± 0,7

старшого віку (10–18 років) стрептостафілококові інфекції виникали значно рідше — їх було виявлено лише у 2 (2,5 %) з них. Загальна кількість пацієнтів з піококовими ускладненнями на тлі АД становила 15 (18,8 %), гендерне співвідношення мало незначну перевагу на користь чоловіків (8 : 7) (табл. 2).

Ще одним доволі частим інфекційним ускладненням був контагіозний моллюск, який спостерігали у 3 (3,8 %) пацієнтів віком 1–5 років, у 4 (5,0 %) — 6–10 років, у 2 (2,5 %) — старше 10 років, тобто всього у 9 (11,3 %) осіб. Важливо відзначити, що у пацієнтів наймолодшої групи (1–5 років) джерелом зараження були винятково батьки або особи, що безпосередньо доглядали за дитиною (бабусі, няні). Зараження дітей віком від 6 до 10 років відбувалось переважно в організованих колективах (школи, дитячі садки, спортивні секції). Перебіг контагіозного моллюска у всіх випадках був затяжний і важко піддавався лікуванню. Враховуючи агресивність більшості топічних засобів для лікування контагіоз-

ного моллюска, їхнє використання під час загострення АД було обмеженим. Серед осіб, що були під нашим спостереженням, контагіозний моллюск виявлено у 5 (6,3 %) хлопчиків і у 4 (5,0 %) дівчат (рис. 1).

Мікотичну інфекцію виявлено у 8 (10,0 %) пацієнтів групи спостереження. При цьому в структурі грибкових ускладнень АД переважали кандидоз та мікроспорія, які спостерігали у 4 (5,0 %) і у 3 (3,8 %) хворих відповідно. Значно рідше було діагностовано трихофітію — в 1 (1,3 %) хворого. На відміну від піококових ускладнень мікотичні інфекції частіше уражали пацієнтів середнього віку. Так, мікоз було виявлено у 4 (5,0%) хворих віком 10–14 років і у 3 (3,8 %) — віком 6–10 років. Трихофітію на тлі загострення АД спостерігали лише в одного (1,3 %) пацієнта старше 18 років. Вияви мікотичних уражень у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом АД мали схильність до ексудації та екзематизації. Серед чоловіків це ускладнення виявлено у 5 (6,3 %), тоді як серед жінок —



Рис. 1. Дисемінований контагіозний молюск на тлі АД

лише у 3 (3,8 %); гендерне співвідношення становило 5 : 3 на користь чоловіків.

Герпетична інфекція ускладнювала перебіг АД у 5 (6,3 %) хворих і частіше виникала у віці від 6 до 10 років. При цьому у 3 (3,8 %) обстежених домінували лабіальні форми герпесу, значно рідше виявляли герпес кисті (в 1 (1,3 %) хворого). Дисемінацію герпесвірусної інфекції спостерігали лише в одного (1,3 %) пацієнта, в якого на тлі загострення АД сформувався загрозливий для життя стан – герпетична екзема Капоші (рис. 2).

До більш рідкісних інфекційних ускладнень АД можна віднести вірус Коксакі та пов'язаний із ним синдром «рука-нога-рот». Це ускладнення було виявлене лише у 3 (3,8 %) пацієнтів віком від 5 до 10 років. У 2 (2,5 %) осіб захворювання мало класичний перебіг, в одного (1,3 %) – спостерігали дисемінацію інфекції з формуванням Коксакі-екземи (рис. 3).

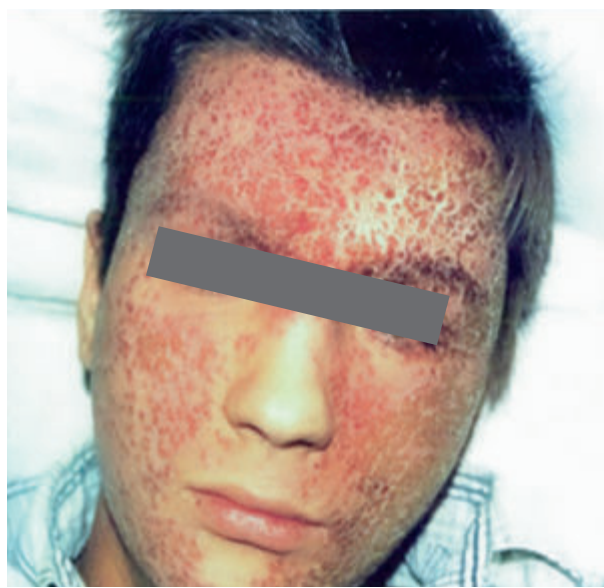


Рис. 2. Герпетична екзема Капоші на тлі АД



Рис. 3. Коксакі-екзема (ускладнення синдрому «рука-нога-рот») на тлі АД

У 2 (2,5 %) пацієнтів АД ускладнився вірусною інфекцією Епштейна–Барр (ВЕБ). Для підтвердження діагнозу ВЕБ-індукованої екзантеми (стара назва — «мононуклеоз») враховували наявність основних діагностичних критеріїв: лихоманка, біль у горлі, поширений плямисто-папульозний висип, лімфаденопатія, гепатомегалія, спленомегалія, підвищений рівень специфічних імуноглобулінів М через 2 тиж від початку хвороби. ВЕБ-інфекція, з огляду на імунотропну дію вірусу, мала затяжний перебіг і в цілому негативно впливала на активність АД. Середній вік пацієнтів із ВЕБ-індукованою екзантемою становив ($9,5 \pm 0,8$) року, гендерне співвідношення — 1 : 1 (див. табл. 2).

Вірусну екзантему було виявлено лише в одного (1,3 %) обстеженого. Ускладнення виникло у дитини віком 1,5 року, яка хворіла на АД з перших місяців життя. Диференціювати вірусну екзантему і прояви АД допоміг характерний висип у вигляді зливних рожевих плям з білим

обідком, а також лабораторне підтвердження наростання титрів специфічних імуноглобулінів М та G до вірусу герпесу 6-го типу.

Висновки

У кожній віковій групі хворих на АД існує характерний спектр бактеріальних, мікотичних та вірусних ускладнень. Інфекційні ускладнення серед обстежених були виявлені у 44 (55,0 %).

До найчастіших інфекційних ускладнень АД можна віднести: стрептостафілодермію, контагіозний моллюск, мікотичні ураження, герпетичну інфекцію, вірус Коксаки, ВЕБ-інфекцію.

За результатами клінічного дослідження встановлено, що інфекційні ускладнення при АД мають вікові, гендерні, топографічні особливості, а також можуть відозмінювати перебіг та прогноз дерматозу. На тлі зниженої імунореактивності у хворих на АД зростає ризик виникнення дисемінованих, загрозливих для життя форм інфекцій.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — М.Е. Запольський, М.М. Лебедюк; збір матеріалу та написання тексту — М.Е. Запольський, Г.С. Маринюк; обробка матеріалу — М.М. Лебедюк, Д.М. Запольська; статистичне опрацювання даних — Д.М. Запольська, Л.М. Тимофєєва; редагування тексту — Л.М. Тимофєєва.

Список літератури

- Blume-Peytavi U, Bagot M, Tennstedt D, et al. Dermatology today and tomorrow: from symptom control to targeted therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33 Suppl 1: 3-36. doi: 10.1111/jdv.15335.
- Breuer K, Werfel T. Atopic Dermatitis. In: John S, Johansen J, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach H (eds). *Kanerva's Occupational Dermatology*. Springer, Cham. 1–17 p. doi: 10.1007/978-3-319-40221-5_20-2.
- Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):387-95. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10141.x.
- Kilian Eyerich, Johannes Ring. Epidemiology of Atopic Eczema. In: *Atopic Dermatitis – Eczema*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-031-12499-0_2.
- Lindsey M, LePoidevin, Dylan E. Lee, Vivian Y. Shi. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019 Jan;36(1):36-65. doi: 10.1111/pde.13678.
- Pavel AB, Song T, Kim HJ, et al. Oral JAK/SYK-inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;144(4):1011-1024. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013.
- Ring J. Progress in Dermatology and Venereology — Editor's pick of the year 2018. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):7-10. doi: 10.1111/jdv.15394.
- Senapati S, Banerjee S, Gangopadhyay D. Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008 Sep-Oct;74(5):447-52. doi: 10.4103/0378-6323.42645.
- Strafella C, Caputo V, Minozzi G, et al. Atopic Eczema: Genetic Analysis of *COL6A5*, *COL8A1*, and *COL10A1* in Mediterranean Populations. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 4: 2019:3457898. doi: 10.1155/2019/3457898.
- Wollenberg A, Srour J, Smolik T, et al. Silver, silk, atopic eczema and the CLOTHES trial - reply to a letter. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Apr;33(4):e169. doi: 10.1111/jdv.15401.

M.E. Zapolskiy^{1,2}, M.M. Lebediuk¹, G.S. Maryniuk¹, D.M. Zapolska^{1,2}, L.M. Tymofieieva¹

¹ Odesa National Medical University

² Clinic «Renaissance-Medical», Odesa

Characteristics of infectious complications in moderate and severe forms of atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial, genetically determined disease with a chronic relapsing course and a predisposition to hyperimmunoglobulinemia E. Abnormal colonization of *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*, and *Herpes Simplex* plays a significant role in maintaining inflammation in AD.

Objective – to determine the frequency of bacterial, mycotic and viral complications in a group of patients with moderate and severe AD.

Materials and methods. From 2018 to 2023, 80 patients with AD (moderate and severe forms) aged from 1 year to 53 years (average age 14.6 years) were under our observation. Patients with a SCORAD index ≥ 25 were included in the study. To confirm the nature of the infectious complication, additional examination methods were used: microscopy, bacteriological culture, amplification methods of research, dermatoscopy, immunoenzyme analysis.

Results and discussion. An analysis of the total number of relapses of AD during the year was carried out, depending on the age and gender of the patients. The largest number of relapses was observed in the age group from 6 to 10 years – 9.4 ± 0.6 . The frequency of AD relapses had a certain correlation with the severity of the course of dermatosis – the SCORAD index increased to 31.2 ± 0.4 in the group of patients with the highest frequency of disease relapses (9.4 ± 0.6) per year and, as a result, increase in the frequency of infectious complications. The conducted analysis showed that each age group of AD patients had its own characteristic spectrum of bacterial, mycotic and viral complications. The most frequent infectious complications of AD observed in the examined patients were streptostaphyloiderma (18.8%), molluscum contagiosum (11.3%), mycotic lesions (10.0%), herpes infection (6.3%), Coxsackie virus (3.8%), EBV infection (2.5%).

Conclusions. As a result of the clinical study, it was established that infectious complications in AD have age, gender, and topographic features that can change the course and prognosis of dermatosis. Against the background of reduced immunoreactivity, the risk of disseminated, lifethreatening forms of infections increases in patients with atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, streptostaphyloiderma, molluscum contagiosum, mycotic lesions, herpes infection, Coxsackie virus, EBV infection.

Стаття надійшла до редакції / Received 06.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 11.03.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:4-9. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-4.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:4-9. http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-4.

Дані про авторів / Author's informations

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

Маринюк Ганна Сергіївна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0009-0002-0180-8944>

E-mail: marinukan@gmail.com

Запольська Діана Максимівна, аспірант кафедри дерматології та венерології

<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

К.А. Манвелова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Функціональний стан дермального кровообігу у хворих на червоний плескатий лишай

Червоний плескатий лишай належить до найбільш поширених дерматозів, але його етіологія та механізми розвитку не повністю з'ясовані. Цьому дерматозу притаманні розмаїття клінічних форм, хронічний рецидивний перебіг, а також досить часто резистентність до традиційних засобів терапії. Хронічний рецидивний перебіг, схильність до виникнення ускладнень і погіршення якості життя хворих на червоний плескатий лишай надають цьому дерматозу статус медико-соціальної проблеми.

Мета роботи — дослідити стан кровообігу в ділянках ураженої шкіри у хворих на червоний плескатий лишай залежно від стадії клінічного перебігу дерматозу.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням були 37 хворих (22 чоловіки та 15 жінок) на червоний плескатий лишай з типовою (класичною) клінічною формою. Вік хворих — від 20 до 44 років. До групи контролю було включено 30 практично здорових осіб, співставних за статтю та віком. У 19 хворих діагностовано прогресуючу стадію дерматозу, у 18 — стаціонарну. Тривалість перебігу захворювання в обстежених коливалась від 2 тиж до 6 міс. У всіх пацієнтів визначали показник мікроциркуляції (ПМ), середньоквадратичне відхилення ПМ (σ), коефіцієнт варіації (Kv), максимальну амплітуду повільних коливань (ALF), максимальну амплітуду швидких коливань (AHF), максимальну амплітуду пульсових коливань (ACF). Перший компонент активного механізму регуляції тканинного кровообігу розраховували за формулою $ALF/ПМ$, другий — за формулою σ/ALF ; перший компонент пасивного механізму модуляції тканинного кровообігу визначали за формулою ACF/σ , другий — за формулою AHF/σ . Крім цього, досліджували внутрішньосудинний опір $ACF/ПМ \cdot 100\%$ і коефіцієнт ефективності мікроциркуляції $ALF/(AHF + ACF)$.

Дослідження проводили на доплерівському флоуметрі Vingmed SD-100 (Швеція).

Результати та обговорення. Отримані результати свідчать про низький рівень перфузії тканин, недостатній стан функціонування механізмів модуляції тканинного кровообігу та знижену вазомоторну активність мікросудин у ділянках ураженої шкіри у хворих на червоний плескатий лишай. Виявлено також перерозподіл модуляції тканинного кровообігу в бік зменшення пасивного механізму, тобто в бік порушень серцевого та респіраторного ритмів флуктуацій.

Висновки. У хворих з типовою (класичною) формою клінічного перебігу червоного плескатоного лишая за результатами дослідження з використанням методу лазерної доплерівської флоуметрії в ділянках шкіри зі специфічною папульозною висипкою виявлено застійно-статичний тип гемодинаміки в дермі.

Доведено, що у хворих на червоний плескатий лишай, зокрема в ділянках шкіри зі специфічними ліхеноїдними ураженнями, відбувається перерозподіл модуляції тканинного кровообігу в бік зменшення пасивного механізму, тобто у бік порушень серцевого та респіраторного ритмів флуктуацій.

Виявлені порушення дермальної васкуляризації в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай розширюють уявлення про патогенез цього дерматозу та потребують врахування для розроблення тактики його комплексної, індивідуалізованої терапії, що сприятиме підвищенню ефективності лікування.

Ключові слова

Червоний плескатий лишай, дермальний кровообіг, тип гемодинаміки.

Червоний плескатий лишай є достатньо поширеним запальним захворюванням шкіри, що виникає переважно в осіб активного працездатного віку та характеризується хронічним рецидивним перебігом. Клінічно цей дерматоз проявляється виникненням папульозної висипки на шкірі, що супроводжується свербіжем, а також частим ураженням видимих слизових оболонок.

Терапія захворювання є достатньо складним завданням, що зумовлено розмаїттям його клінічних форм та резистентністю до багатьох засобів стандартизованого лікування. Все це визначає важливе медико-соціальне значення проблеми червоного плескатої лишаю та обґрунтовує актуальність проведення подальших наукових досліджень, зокрема щодо визначення патогенетичних чинників розвитку цього дерматозу та удосконалення комплексної терапії [2–4].

Дотепер не існує єдиної думки щодо причин розвитку червоного плескатої лишаю. Запропоновано досить велику кількість етіопатогенетичних концепцій. Згідно з основною (імунологічною) з них цей дерматоз розглядають як імуноопосередковане запальне захворювання шкіри. При цьому ключову роль в його розвитку відіграють порушення клітинної ланки імунітету. До патологічного процесу залучені різноманітні її клітини: Т-лімфоцити, макрофаги, кератиноцити та клітини Лангерганса. Однак основне значення мають цитотоксичні CD8⁺ Т-лімфоцити і Т-хелпери 1-го типу (Th-1). Ці імунокомпетентні клітини виділяють різноманітні прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), інтерлейкіни, інтерферони та хемокіни. Вони запускають і підтримують запальну реакцію в шкірі та пошкоджують базальні кератиноцити, що призводить до їхньої загибелі за механізмом апоптозу. Одну з провідних ролей відводять також клітинам Лангерганса, котрі запускають автоімунну реакцію проти особистих кератиноцитів [1, 5].

Генетичну схильність до виникнення червоного плескатої лишаю опосередковано підтверджують описання кількох сот випадків сімейної, спадкової форми захворювання. Відзначено розвиток дерматозу в трьох послідовних поколіннях однієї сім'ї. Також описано одночасні випадки розвитку червоного плескатої лишаю у монозиготних близнюків [4]. Залишається предметом дискусії і роль психоемоційного стресу в розвитку дебюту та загострень цього дерматозу. З одного боку, стрес, вірогідно, впливає на Т-клітинно-опосередковану відповідь, яка відіграє головну роль в патогенезі червоного плескатої лишаю, а з іншого — хронічний перебіг дерматозу сам по собі є стресогенним чинником. Можна також припустити можливість індукування або загострення захворювання внаслідок прийому деяких лікарських засобів і введення вакцин. Зокрема, до лікарських засобів, що можуть провокувати його розвиток, відносять протималарійні, нестероїдні протизапальні, гіпоглікемічні препарати, пероральні контрацептиви, деякі інші групи лікарських засобів [4, 9]. Враховуючи масову

вакцинацію проти COVID-19, лікарям потрібно знати про відповідний можливий побічний ефект. Серед захворювань печінки, діагностованих у частини хворих на червоний плескатий лишай, перше місце посідає вірусний гепатит С. Можлива наявність патогенетичного взаємозв'язку червоного плескатої лишаю і гепатиту С залишається нез'ясованою. Дослідники висловлюють думку, що її основою є імунні реакції та цитокінова дерегуляція на тлі хронічної HCV-інфекції. Викликає занепокоєння все більша поширеність цукрового діабету 2-го типу серед хворих на червоний плескатий лишай. Цілком імовірно, що такі чинники ризику, як куріння та зловживання алкоголем, підвищують ризик виникнення ліхеноїдних уражень на тлі цукрового діабету. Привертає увагу асоціація червоного плескатої лишаю з метаболічним синдромом, котрий включає комплекс низки порушень і, зокрема, ожиріння за вісцеральним типом, інсулінорезистентність, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію. Цитокіни та адипокіни, що продукують гіпертрофічні жирові клітини, відіграють ключову роль як у розвитку метаболічного синдрому, так і в патогенезі цього дерматозу [7–9, 13].

Натепер недостатньо вивченим є також стан дермального кровообігу в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай, що потребує поглибленого дослідження. На сучасному етапі найбільш інформативним неінвазивним методом його вивчення визнано лазерну доплерівську флоуметрію (ЛДФ), яка має високу інформативність, не спричиняє побічних ефектів і є фінансово доступною. Цей метод досить широко застосовують у кардіології, ревматології, дерматології, судинній хірургії як для діагностики, так і для контролю ефективності медикаментозного лікування [12]. В його основі лежить реєстрація амплітудного параметра лазерного променя, відображеного від гемоелементів, головним чином еритроцитів, які рухаються в його напрямку. Завдяки проникненню в шкіру на глибину до 1,5 мм отримують інформацію про стан кровотоку у поверхневих мікросудинах. Зміна амплітуди відображеного лазерного опромінення корелює зі швидкістю руху клітин крові у вимірюваному об'ємі крові (до 1,5 мм³). Разом з тим, зважаючи на вагому часову лабільність мікроциркуляції та пов'язану з нею варіабельність кровообігу, що об'єктивно характеризують рівень життєдіяльності тканин, систематизувати отримані результати досить складно, адже генез коливальних процесів у системі мікроциркуляції широко розгалужений. Однак можна з впевненістю стверджувати, що спонтанні коливання в тканинах зумовлені переважно, хоча і не лише,

вазоемоціями. Цей термін означає ритмічні зміни діаметра прекапілярних судин [6]. Встановлено, що цей процес насамперед пов'язаний з лабільністю вазотонусу і спричиняє ритмічні коливання швидкості руху еритроцитів. Для опису коливань потоку гемоелементів, що фіксують за допомогою ЛДФ, запропоновані терміни *flow motion* і *flux motion*. Цим визначається, що, окрім вазоноцій, які формують активний механізм модуляції тканинного кровообігу, в системі мікроциркуляції діють ще й інші ланки, що зумовлено перепадами артеріального та венозного тиску і вазоконстрикторним впливом симпатичного відділу вегетативної нервової системи [14].

Оскільки кровообіг у мікроциркуляторному руслі не є статичним, а зазнає часових коливань. Його зміни, з одного боку, відображають періодичні процеси, які відбуваються в основних системах макроорганізму (серцево-судинній, дихальній тощо), а з іншого — характеризують стан адаптивних реакцій мікроциркуляції, які виникають відповідно до мінливих умов гемодинаміки та потреб тканин у перфузії їх кров'ю. Тому інтерпретація та аналіз коливань залишаються досить дискусійними питаннями [10, 14].

Найбільш інформативними вважають: LF (повільні коливання внаслідок роботи вазомоторів), асоційовані з ритмічною активністю ендотелію капілярних сфінктерів та функціонуванням юстакапілярного «шунтувального» кровообігу; HF (швидкі коливання, пов'язані з актом дихання), асоційовані з передаточною пульсацією венозного кровообігу залежно від його змін, і CF (пульсові коливання) через проведення до мікроциркуляторного русла системою резистивних судин. Вони асоційовані з проведенням пульсової хвилі до мікроциркуляторного русла.

Одним з параметрів ЛДФ-сигналу, що інтегрально характеризує рух еритроцитів у дослідному об'єкті тканини, визнано показник мікроциркуляції (ПМ), який відстежує потік гемоелементів за одиницю часу через одиницю об'єму тканини. Серед інших показників виділяють середньоквадратичне відхилення ПМ (σ), що відображає тимчасову мінливість мікроциркуляції або лабільність потоку гемоелементів. Співвідношення між перфузією тканини та величиною її мінливості ідентифікують як коефіцієнт варіації (K_v) [6, 10, 14]. Потрібно відзначити, що дотепер не було проведено цілеспрямованих досліджень з метою визначення стану дермальної васкуляризації в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плесканий лишай.

Отже, попри численні гіпотези щодо механізмів розвитку червоного плескатою лишаю, на

сьогодні вони не до кінця з'ясовані, а також не систематизовані. Зокрема, не досліджено можливості залежності окремих показників периферичного кровообігу в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плесканий лишай від варіантів клінічного перебігу дерматозу. Не встановлено також гемодинамічного типу, власного червоному плескатою лишаю. Проведення відповідних досліджень є важливим для удосконалення та індивідуалізованої корекції комплексної терапії хворих на червоний плесканий лишай.

Мета роботи — дослідити стан кровообігу в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плесканий лишай залежно від стадії клінічного перебігу дерматозу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням були 37 хворих (22 чоловіки та 15 жінок) на червоний плесканий лишай з типовою (класичною) клінічною формою. Вік обстежених становив від 20 до 44 років. До групи контролю було включено 30 практично здорових осіб, співставних за статтю та віком. У 19 хворих діагностовано прогресуючу стадію дерматозу, у 18 — стаціонарну. Тривалість захворювання в обстежених коливалась від 2 тиж до 6 міс. У всіх пацієнтів визначали ПМ, σ , K_v , максимальну амплітуду повільних коливань (ALF), максимальну амплітуду швидких коливань (AHF), максимальну амплітуду пульсових коливань (ACF). Перший компонент активного механізму регуляції тканинного кровообігу розраховували за формулою ALF/ПМ, другий — за формулою σ /ALF; перший компонент пасивного механізму модуляції тканинного кровообігу визначали за формулою ACF/ σ , другий — за формулою AHF/ σ . Крім цього, досліджували внутрішньосудинний опір $ACF/PM \cdot 100\%$ і коефіцієнт ефективності мікроциркуляції $ALF/(AHF + ASF)$.

Дослідження проводили на доплерівському флоуметрі Vingmed SD-100 (Швеція).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica 6,0 (Statsoft, США) та Microsoft Excel.

Визначали значення середньої арифметичної величини (\bar{x}), σ , помилку визначення середньої арифметичної (m). Рівень вірогідності розбіжностей (p) розраховували за допомогою критерію Стьюдента. У випадку нерівномірного розподілу ознак вірогідність визначали з використанням непараметричного тесту Манна—Уїтні [11].

Результати та обговорення

Після дослідження стану кровообігу в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай було встановлено вірогідне зменшення ПМ, σ і Kv незалежно від клінічної стадії дерматозу. Зокрема, ПМ у пацієнтів з прогресуючою стадією захворювання становив ($4,05 \pm 0,13$) перфузійних одиниць (перф. од.) (в осіб групи контролю — ($4,98 \pm 0,15$) перф. од; $p < 0,05$), зі стаціонарною — ($4,52 \pm 0,09$) перф. од. ($p < 0,05$). Показник σ становив відповідно ($0,61 \pm 0,03$) перф. од. (в осіб групи контролю — ($0,79 \pm 0,06$) перф. од. ($p < 0,05$)) і ($0,63 \pm 0,04$) перф. од. ($p < 0,05$), а Kv — відповідно ($15,21 \pm 0,17$) % (в осіб групи контролю — ($16,41 \pm 0,24$)%; $p < 0,05$) і ($15,35 \pm 0,15$) % ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу відсутність вірогідних розбіжностей між показниками σ і Kv у хворих з прогресуючою і стаціонарною стадією дерматозу ($p > 0,95$) за їхньої наявності між показниками ПМ ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про нижчий рівень перфузії тканини, гірший стан функціонування механізмів модуляції тканинного кровообігу та знижену вазомоторну активність мікросудин у ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай порівняно з показниками у пацієнтів групи контролю.

Показники ALF, ANF і ACF у ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай також були нижчими порівняно з такими в осіб групи контролю. Зокрема, у хворих з прогресуючою стадією дерматозу ALF становила ($1,12 \pm 0,04$) перф. од. (в осіб групи контролю — ($1,28 \pm 0,05$) перф. од.; $p < 0,05$), а у хворих зі стаціонарною — ($1,17 \pm 0,03$) перф. од. ($p < 0,05$). ANF також знижувалася до ($0,33 \pm 0,02$) перф. од. (в осіб групи контролю — до ($0,47 \pm 0,03$) перф. од.; $p < 0,05$) за прогресуючої стадії до ($0,35 \pm 0,02$) перф. од. ($p < 0,05$) — за стаціонарної. ACF у ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай була нижчою порівняно з такою в осіб групи контролю: за прогресуючої стадії дерматозу вона становила ($0,12 \pm 0,01$) та ($0,11 \pm 0,01$) перф. од. — за стаціонарної (в осіб групи контролю — ($0,18 \pm 0,02$) перф. од.; $p < 0,05$). Викликає зацікавленість співставний характер змін показників ALF, ANF і ACF у пацієнтів із прогресуючою і стаціонарною стадією захворювання ($p > 0,05$). Зниження ALF вказує на пригнічену ритмічну активність ендотелію капілярів, інгібований стан активних скорочень прекапілярних сфінктерів і порушення функціонування юстаккапілярного «шунтувального» кровообігу. Зниження ANF ілюструє пригнічення передаточної пульсації венозного кровообігу залежно від його змін, асоційованих з актом

дихання. Інгібований стан ACF пов'язаний з вираженістю проведення пульсової хвилі до мікроциркуляторного русла шкіри.

Перший та другий компоненти активного механізму модуляції тканинного кровообігу у хворих на червоний плескатий лишай статистично значуще не відрізнялись від відповідних показників як в осіб групи контролю, так і залежно від стадії захворювання. Зокрема, за прогресуючої стадії дерматозу вони становили відповідно ($0,25 \pm 0,01$) та ($0,67 \pm 0,03$) % (в осіб групи контролю — ($0,26 \pm 0,03$) %; $p > 0,05$) та ($0,68 \pm 0,04$) %; а за стаціонарної — ($0,24 \pm 0,02$) % ($p > 0,05$) і ($0,69 \pm 0,5$) % ($p > 0,05$). Це свідчить про інтактність міогенної нейтрогенної активності.

Деякі інші показники були зареєстровані при дослідженні першого і другого компонентів пасивного механізму модуляції тканинного кровообігу в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай. Значення цих компонентів були вірогідно зниженими незалежно від клінічної стадії дерматозу. Зокрема, якщо за прогресуючої стадії вони знижувались відповідно до ($0,20 \pm 0,02$) % (в осіб групи контролю — до ($0,25 \pm 0,01$) %; $p > 0,05$) і ($0,49 \pm 0,03$) % (в осіб групи контролю — до ($0,62 \pm 0,02$) %; $p > 0,05$), то за стаціонарної — до ($0,15 \pm 0,03$) % ($p > 0,05$) і ($0,47 \pm 0,04$) % ($p > 0,05$). Це вказує на те, що в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай відбувається перерозподіл модуляції тканинного кровообігу в бік зменшення пасивного механізму, тобто в бік порушень серцевого та респіраторного ритмів флуктуацій.

Щодо результатів дослідження реологічного чинника, який визначає внутрішньосудинний опір, було встановлено, що цей показник був вірогідно істотно нижчим у хворих на червоний плескатий лишай порівняно з таким у практично здорових осіб. Зокрема, за прогресуючої стадії захворювання він становив ($2,98 \pm 0,14$) %, за стаціонарної — ($2,51 \pm 0,16$) % ($p < 0,05$), а в осіб групи контролю — ($3,68 \pm 0,09$) % ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу суттєвіше зниження цього показника на стадії маніфестації дерматозу ($p < 0,05$). Коефіцієнт ефективності мікроциркуляції залишався без змін у хворих зі стаціонарною стадією дерматозу і становив ($2,37 \pm 0,04$) (в осіб групи контролю — ($2,34 \pm 0,05$); $p > 0,05$), але був нижчим порівняно з відповідним показником у хворих з прогресуючою стадією дерматозу — ($2,05 \pm 0,07$) ($p < 0,05$). Цей показник інтегрально характеризує амплітудно-частотний спектр ЛДФ-грами.

Отже, у хворих на червоний плескатий лишай рееструють застійно-статичний тип гемодинамі-

ки. Свідченнями цього є встановлені нами зміни показників дермальної васкуляризації: ПМ, σ , Кв ALF, АНФ, АСФ ALF/ПМ, σ /ALF, АСФ/ σ , АНФ/ σ , АСФ/ПМ $\cdot 100$ % і ALF/(АНФ + АСФ). Виявлені порушення периферичного кровообігу важливо враховувати під час розробки тактики комплексної, індивідуалізованої терапії хворих на червоний плескатий лишай.

Висновки

У хворих на червоний плескатий лишай з типовою (класичною) формою клінічного перебігу за результатами дослідження з використанням методу лазерної доплерівської флоуметрії в ділянках шкіри зі специфічною папульозною

висипкою встановлено застійно-статичний тип гемодинаміки в дермі.

Доведено, що у хворих на червоний плескатий лишай, зокрема в ділянках шкіри зі специфічними ліхеноїдними ураженнями, відбувається перерозподіл модуляції тканинного кровообігу в бік зменшення пасивного механізму, тобто у бік порушень серцевого та респіраторного ритмів флуктуацій.

Виявлені порушення дермальної васкуляризації в ділянках ураження шкіри у хворих на червоний плескатий лишай розширюють уявлення про патогенез цього дерматозу та потребують врахування під час розробки тактики його комплексної, індивідуалізованої терапії, що сприятиме підвищенню ефективності лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Айзятупов РФ, Полях ЯО. Псоріаз, червоний плескатий лишай (методичні вказівки до практичних занять студентів медичного факультету). Журн дерматовенерол та косметол імені МО Торсуєва. 2017;2(38):126-130. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jdkit_2017_2_25.
2. Бродовська НБ, Денисенко ОІ, Перепічка МП. Стан захворюваності на червоний плескатий лишай у жителів Чернівецької області (Північної Буковини). Журн дерматовенерол та косметол імені МО Торсуєва. 2018;1(39):42-49. <https://dnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2021/03/zhurnal-%E2%84%961-392018r.pdf>.
3. Бродовська НБ. Динаміка клінічних та окремих імунологічних показників у хворих на червоний плескатий лишай у процесі комплексного лікування. Журн дерматовенерол та косметол імені МО Торсуєва. 2018;2(40):6-15. <https://dnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2021/03/zhurnal-%E2%84%962-402018r.pdf>.
4. Волкославська ВМ. Червоний плескатий лишай (огляд деяких наукових досліджень). Дерматол та венерол. 2018;1(79):13-15. http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2018/05/DIV1_blok_2018.pdf.
5. Дерматологія. Венерологія: підручник / За ред. ВІ Степаненка. К.: КІМ, 2012. 904 с.
6. Динник ОБ, Марунчин НА, Мостовий СЕ. Ураження ендотелію і методи корекції у клінічній практиці: роль лазерної доплерівської флоуметрії (огляд літератури). Міжн ендокринол журн. 2018;14(8):783-789. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018. 154860.
7. Калюжная ЛД, Гречанская ЛВ. Красный плоский лишай, вегетирующая форма. Клін імунол, алергол, інфектол. 2017;1:41-43. <https://kia.com.ua/ua/archive/2017/1-derma/pages-41-43/krasnyy-ploskiy-lishay-vegetiruyushchaya-forma>.
8. Компендіум — лікарські препарати. За ред. ВМ Коваленка. К.: МОРІОН, 2019. 2480 с. <https://compendium.com.ua/>
9. Мельник ТВ. Динаміка показників гомоцистеїну, перекисного окиснення ліпідів і маркерів ендотоксикозу у хворих на червоний плескатий лишай різного віку під впливом комплексної терапії. Дерматол та венерол. 2020;1(87):32-38. doi: 10.33743/2308-1066-2020-1-32-38.
10. Пономаренко ОВ. Лазерна доплерівська флоуметрія як метод оцінки мікрогемодинаміки шкіри в ділянці uszkodження покривних тканин кінцівок після травми. Одеський мед журн. 2018;6:46-50. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/5579/m186.pdf?sequence=1#page=48>.
11. Федів ВІ, Іванчук МА, Боечко ВФ, та ін. Основи статистичної обробки медичної та фармацевтичної інформації (навчальний посібник). СПД «Лівак Д.М.». Чернівці, 2008. 170 с.
12. Чавченко КБ. Конструювання лазерного доплерівського витратоміру крові з еліпсоїдальним рефлектором: Зб. тез доповідей Міжнар наук-техн конф молодих учених та студентів «Актуальні задачі сучасних технологій». Тернопіль, 16-17 листопада 2017: 176-177. https://elartu.tntu.edu.ua/bitstream/lib/22780/2/CAZST_2017vI_Chavchenko_K_B-Design_of_laser_doppler_176-177.pdf.
13. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. Arch Dermatol Res. 2016;308(8):539-51. doi: 10.1007/s00403-016-1667-2. PMID: 27349424.
14. Shaienko Z. Laser doppler flowmetry as the advanced non-invasive method of evaluation of microcirculation status in patients with diabetes mellitus. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2021;4(76):44-50. doi: 10.30978/CEES-2021-4-44.

K.A. Manvelova

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Functional state of dermal circulation in patients with lichen planus

Lichen planus belongs to the group of the most common dermatoses. The etiology and mechanisms of development of lichen planus are not fully understood. This dermatosis is characterized by a variety of clinical forms, as well as a chronically relapsing course, and a fairly frequent resistance to traditional therapies. The chronically relapsing course and susceptibility to complications and deterioration in the quality of life of patients with lichen planus give this dermatosis the status of a medical and social problem.

Objective – to investigate the state of blood circulation in the areas of skin lesions of patients with lichen planus, depending on the stage of the clinical course of dermatosis.

Materials and methods. We observed 37 patients with lichen planus with a typical (classical) clinical form (22 men and 15 women) aged 20 to 44 years. The comparison group consisted of 30 apparently healthy individuals, comparable by sex and age. In 19 patients, the progressive stage of dermatosis was diagnosed, in 18 – the stationary stage. The duration of the course of the disease in the subjects ranged from two weeks to six months. In all the examined patients, the microcirculation index (MI), the mean quadratic deviation of the microcirculation indicators, the coefficient of variation (KV), as well as maximum amplitude of slow oscillations (ALF), maximum amplitude of rapid oscillations (AHF), maximum amplitude of pulse oscillations (ACF) were determined. The first component of the active mechanism of regulation of tissue circulation was calculated according to the formula ALF/PM ; the second component – according to the formula σ/ALF ; the first component of the passive mechanism of modulation of tissue circulation was calculated according to the formula ACF/σ ; the second component – according to the formula AHF/σ . In addition, the intravascular resistance $ACF/PM \cdot 100\%$ and the microcirculation efficiency coefficient $ALF/(AHF + ACF)$ were studied.

The study was carried out on a Doppler flowmeter Vingmed SD-100 (Sweden).

Results and discussion. The obtained results indicate a low level of tissue perfusion, insufficient functioning of tissue blood circulation modulation mechanisms and reduced vasomotor activity of microvessels in the areas of affected skin of patients with lichen planus. It was also established that the modulation of tissue blood circulation was redistributed in the direction of reducing the passive mechanism, that is, in the direction of disturbances of cardiac and respiratory rhythms of fluctuations.

Conclusions. In the examined patients with a typical (classical) form of the clinical course of lichen planus, a stagnantstatic type of hemodynamics in the dermis was established during the examination by laser Doppler flowmetry in the skin areas affected by a specific papular rash.

It has also been proved that in patients with lichen planus, in particular, in skin areas with specific lichenoid lesions, there is a redistribution of modulation of tissue blood circulation towards a decrease in the passive mechanism, that is, towards cardiac and respiratory rhythm disorders of fluctuations.

The established disorders of dermal vascularization in the areas of skin lesions of patients with lichen planus expand the understanding of the pathogenesis of this dermatosis and need to be taken into account when developing the tactics of its complex, individualized therapy, which will contribute to increasing the effectiveness of treatment.

Keywords: lichen planus, dermal circulation, type of hemodynamics.

Стаття надійшла до редакції / *Received* 30.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 25.02.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:10-15. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-10.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:10-15. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-10>.

Дані про автора / *Author's informations*

Манвелова Каріне Артурівна, аспірант кафедри дерматології та венерології з курсом косметології

<https://orcid.org/0009-0004-1819-6328>

01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корп. 2

E-mail: pinkarine94@gmail.com

Г.І. Макуріна¹, Л.О. Чернеда¹, А.В. Калмикова²¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет²Патоморфологічна лабораторія CSD Health Care, Київ

Порокератоз у різних вікових групах: від клінічних проявів до особливостей менеджменту пацієнтів (клінічні випадки)

Мета роботи – проаналізувати клінічні прояви порокератозу в пацієнтів різного віку з акцентом на діагностичних можливостях; визначити потенційний ризик злоякісної трансформації дерматозу; вибрати оптимальну терапевтичну тактику.

Матеріали та методи. Описано власні спостереження клінічних проявів порокератозу в представників дорослої та дитячої популяції. Діагноз на підставі оцінки візуальних проявів дерматозу верифіковано на кафедрі дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Додатково проведено дерматоскопію в Навчально-науковому центрі «Університетська клініка». Патоморфологічну діагностику визнано заключним аргументом у діагностиці та виборі подальшої лікувальної тактики.

Результати та обговорення. Перший клінічний випадок у пацієнтки 1961 р.н. представлено патологічним процесом у вигляді папульозних бляшкових елементів, розташованих уздовж лінії Блашко на лівому стегні та верхній третині гомілки. Клінічно підозрілими було визнано поодинокі «острівці» шкіри із більш вираженим запаленням, інфільтрацією, формуванням вузлів, появою серозно-геморагічного ексудату з явищами локального виразкування. Для другого клінічного випадку в пацієнта 2014 р.н. характерною виявилась наявність на шкірі лівої нижньої кінцівки бляшок із чіткими межами та гіперкератотичними змінами. Дерматоскопічно-патоморфологічна діагностика в обох випадках забезпечила не тільки верифікацію діагнозу, але й спростувала підозру щодо можливої злоякісної трансформації у вогнищах ураження. Призначення системних ретиноїдів у першому випадку та їхньої топічної форми – у другому ґрунтується на принципах персоналізованого підходу з оцінкою вікових особливостей та соматичного фону пацієнтів.

Висновки. У вивченні рідкісних дерматологічних нозологій клініко-дерматоскопічно-морфологічна кореляція відіграє найбільш важливу роль у своєчасній та правильній діагностиці дерматозу. Під час клінічного огляду пацієнтів різного віку із порокератозом лікар повинен виявляти настороженість щодо вірогідної злоякісної трансформації первинного вогнища, розцінюючи будь-які динамічні зміни як потенційно підозрілі. Розробляючи індивідуальний терапевтичний алгоритм, важливо враховувати не лише ланки патогенетичних механізмів формування порокератозу, але й вікові, соціальні та фонові коморбідні стани.

Ключові слова

Порокератоз, дерматоскопія, патоморфологічне дослідження, ретиноїди.

Порокератоз належить до групи рідкісних дерматозів, клінічні прояви яких асоційовані із порушенням зроговіння кератиноцитів [8]. Серед представників дерматологічної спільноти питання щодо визначення єдиного етіопатогенетичного механізму цього дерматозу залишається дискусійним. Адже встановити його єдиний і превалюючий тригер досить складно, враховуючи їхню значну варіабельність: від генетичної схильності та надмірного впливу ультрафіолетового

опромінення до побічної дії лікарських засобів [11, 19]. Класичний розподіл захворювання відбувається в межах такої класифікації: порокератоз Мібеллі, дисемінований поверхневий актинічний порокератоз, дисемінований порокератоз долонь та підшов, лінійний та точковий порокератоз. Але цей перелік не є чітко регламентованим, оскільки усі прояви відрізняються за фенотипічними параметрами, особливостями локалізації елементів висипу, часом

появи або спектром генетичних мутацій. У літературі додатково описано генітоглутеальний, генералізований гіперкератотичний або верукозний підтипи дерматозу [3, 10, 15].

Клінічне різноманіття також призводить до встановлення помилкового діагнозу порокератозу під час клінічної верифікації захворювання та подальшого диференційного пошуку. Особливо це стосується дерматозів із порушенням кератинізації та проліферації, що можуть клінічно і навіть морфологічно імітувати значний спектр нозологій із візуальними гіперкератотичними змінами [4, 5, 12]. Частота реєстрації порокератозу варіює залежно від його клінічного варіанта, коливаючись від 42 % для дисемінованих уражень внаслідок надмірного впливу інсоляції до одиничних випадків точкових або фолікулярних ефлорисценцій [18].

Лінійний порокератоз, частота якого хоч і становить в середньому 13 %, викликає велику кількість питань щодо причин виникнення і ризику злоякісної трансформації шкірних уражень. Остання теза неабияк турбує пацієнтів та цікавить лікарів. Початок в дитячому віці, що свідчить про генетичну передумову, та специфічність локалізації досить часто є першими ознаками при встановленні діагнозу та визначенні необхідності регулярного контролю за динамічними змінами первинного вогнища ураження. Вчасне звертання уваги на згадані вище особливості та проведення додаткових методів діагностики (дерматоскопія, гістологічне дослідження) є обов'язковими умовами для своєчасного визначення клінічної форми, що відповідно впливатиме і на подальшу ефективність індивідуального менеджменту пацієнтів із різними проявами порокератозу.

Мета роботи — проаналізувати клінічні прояви порокератозу у пацієнтів різного віку з акцентом на діагностичних можливостях; визначити потенційний ризик злоякісної трансформації дерматозу; вибрати оптимальну терапевтичну тактику.

Матеріали та методи

Описано власні спостереження клінічних виявів порокератозу в представників дорослої та дитячої популяції. Діагноз на підставі оцінки візуальних проявів дерматозу верифіковано на кафедрі дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Додатково проведено дерматоскопію в режимі поляризованого та неполяризованого світла за допомогою установки FotoFinder BodyStudio (Німеччина) в Навчально-науково-

му центрі «Університетська клініка». Патоморфологічну діагностику визнано заключним аргументом щодо діагностики та вибору подальшої лікувальної тактики. Здійснено панч-біопсію діаметром 5 мм. Після видалення матеріал одразу занурювали у 10 % забуферений розчин формаліну (рН 7,4) з подальшою фіксацією протягом 24 год та виготовленням парафінових блоків. Для рутинного дослідження робили зрізи товщиною 4 μm з подальшим забарвленням гематоксиліном та еозином.

Результати та обговорення

Клінічний випадок № 1

Пацієнтка Г., 1961 р. н., звернулась зі скаргами на загострення патологічного процесу на шкірі лівої нижньої кінцівки. За словами хворої, вогнище ураження наявне з дитячого віку, але через відсутність суб'єктивних відчуттів, а також з огляду на недостатню мотивацію з боку батьків, а потім і самої пацієнтки підстав для встановлення остаточного діагнозу та вибору подальшого лікування було недостатньо. За кілька місяців до первинного огляду співробітниками кафедри пацієнтка відзначила тенденцію до трансформації окремих ділянок шкіри в межах існуючого дерматозу. Варто зазначити, що соматично пацієнтка компенсована, органічні та функціональні захворювання внутрішніх органів відсутні. Сімейний анамнез не обтяжений ані дерматологічно, ані онкологічно. Під час збору анамнезу акцентовано увагу на особливостях впливу ультрафіолетового опромінення: за словами жінки, сонцезахисними засобами вона не користувалась, попри те, що певний час її професійна діяльність була пов'язана із тривалим перебуванням на відкритому просторі.

Об'єктивно: патологічний процес представлено папульозними бляшковими елементами рожевого кольору з фіолетово-червоним відтінком, на поверхні окремих вогнищ відзначено щільні білуваті луски. Показовим є розташування патологічного процесу вздовж ліній Блашко на лівому стегні та верхній третині гомілки. У той же час клінічно підозрілими виявились поодинокі «острівці» шкіри із більш вираженим запаленням, інфільтрацією, формуванням вузлів, появою серозно-геморагічного ексудату з явищами локального виразкування (рис. 1).

Візуальна строкатість шкіри, відчуття транзитного свербежу та печіння в місці ураження спонукало клініцистів до подальшого діагностично-диференційного пошуку. Враховуючи динамічні зміни на шкірі, а також відсутність попередніх обстежень цього ураження, наступним кроком стало проведення дерматоскопічного дослід-

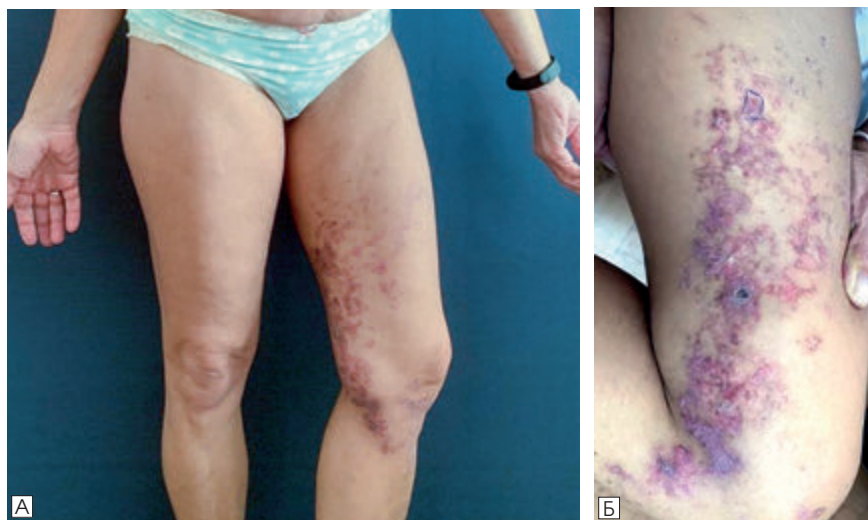


Рис. 1. Клінічні вияви ураження шкіри

А — загальна клінічна картина із локалізацією процесу вздовж лінії Блашко; Б — розподіл елементів висипу та наявність «острівців» локального запалення, інфільтрації та виразкування.

ження. Так, оцінюючи процес у різних ділянках, було виявлено, що центральна частина представлена такими патернами: іррегулярні дифузні судини, переважно точкові, що формують подоби «судинної мережі», а також біло-рожеві рубцеподібні ділянки. На периферії домінували ознаки біло-рожевого «рову» або «доріжки», що також частково були представлені комбінацією патерну з коричневими крапками або глобулами (рис. 2). Ретельний аналіз трансформованих елементів продемонстрував геморагічні кірки та поліморфізм судин.

Враховуючи клініко-дерматоскопічну кореляцію, перелік диференційних діагнозів відбувався в межах генодерматозів із порушеннями кератинізації, основним представником яких є лінійний порокератоз. Але попри високу ймовірність коректного заключення вже на даному етапі, наявність метаморфозних змін окремих ділянок та онконастороженість щодо них спонукали до подальшої остаточної верифікації діагнозу для морфологічної діагностики за допомогою панч-біопсії.

Висновок патолога: «В епідермісі визначено гіперкератоз і вогнищевий паракератоз, в паракератотичних масах наявні дрібні скупчення нейтрофілів, виявлено колонії бактерій. Вогнищево в проекції акросирингума та в поверхнево-му епітелії є дрібні паракератотичні вирости, подібні до *cornoid lamella*, також помірний нерівномірний акантоз, що чергується з атрофією епітелію. В базальних та парабазальних відділах виявлено поодинокі кератиноцити зі значним поліморфізмом та ознаками вираженої цитологічної атипії; в базальних відділах спостерігається вакуолізація кератиноцитів, наявні множинні «цитойдні» тільця як в базальних відділах, так і в шипуватому шарі епітелію. В підлеглий дермі наявний виражений ангіоматоз, спостерігається помірна дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація з вогнищевими ознаками екзоцитозу. Серед клітин інфільтрату є меланофаги. Забарвлення для проведення ШИК-реакції та за Грокотом: елементи грибів не виявлені. Отже, така морфологічна картина, враховуючи клінічні дані, відповідає лінійному порокератозу» (рис. 3).

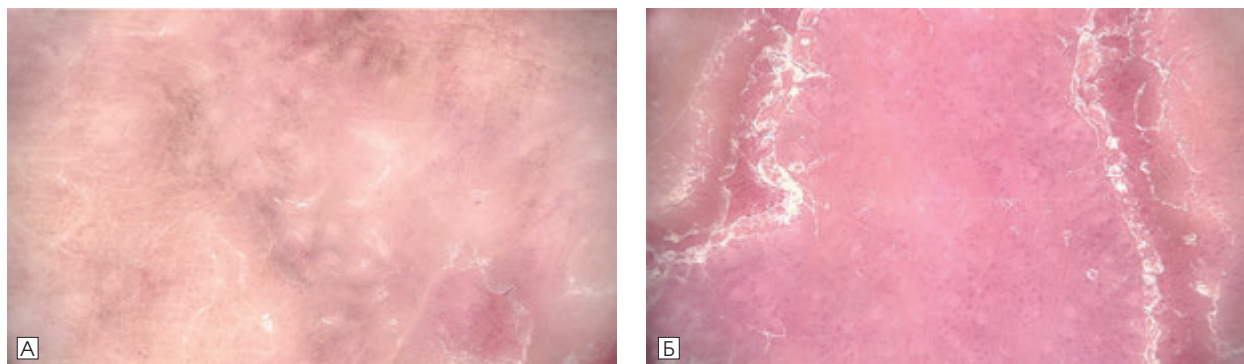


Рис. 2. Дерматоскопічні ознаки представленого дерматозу

А — патерн центральних біло-рожевих рубцеподібних зон та периферичного розподілу коричневих крапок та глобул; Б — патерн центральної «судинної мережі» та периферичного «рову».

Підтверджено домінуючий патологічний процес, який потребує подальшої корекції змін кератотичного профілю. Явища злоякісної трансформації не мають достовірного підтвердження, окрім наявності поодиноких змінених кератиноцитів. Тому, інтерпретуючи отримані результати, пацієнтці було рекомендовано патогенетично обґрунтовану терапію системними ретиноїдами з паралельним регулярним (раз на 3 міс) клініко-дерматоскопічним контролем підозрілих щодо атипії вогнищ та виконання у разі необхідності діагностичної біопсії. Застосування 25 мг ацитретину на добу в схемі лікування вже через 3 міс сприяло сплюсненню патологічних елементів з частковими явищами регресу. Сухості шкіри та слизових оболонок як найбільш очікуваної побічної дії ретиноїдів вдалось уникнути завдяки застосуванню місцевих емоментів. Ця комбінація сприяла стабілізації вогнищ ураження та запобігла формуванню нових елементів. У подальшій довгостроковій перспективі слід врахувати і можливість застосування несистемних засобів терапії, зокрема топічних аналогів вітаміну А. На момент першого 3-місячного контролю як клінічно, так і дерматоскопічно попередньо підозрілі щодо неоплазії вогнища зазнали часткового регресу без тенденції до виразкування.

Клінічний випадок № 2

Пацієнт М., 2014 р. н. Мати пацієнта відзначила прогресування висипу на шкірі лівої нижньої кінцівки протягом останніх 2 років. За словами найближчих родичів, маніфестація процесу почалася з 3-річного віку, коли вогнища стали візуально помітними. Окрім того, з ростом дитини відзначено і збільшення площі та кількості ефлорисценцій. Сімейний анамнез не обтяжений щодо будь-якої дерматологічної нозології. Свербіж, печіння відсутні, але суб'єктивно наявні скарги на дискомфорт під час ходьби через механічний тиск на висип на шкірі підошовної поверхні стопи. Максимальні прояви цих відчуттів відзначено в місцях значної вираженості гіперкератотичних нашарувань. Після консультацій педіатрів диференційними діагнозами виступили такі дерматози: червоний плаский лишай, псоріаз та лінійний папульозний дерматоз. Але остаточного тлумачення стану шкіри не проведено. Лікування обмежувалось регулярним застосуванням топічних симптоматичних засобів — емоментів. Об'єктивно: на шкірі лівої нижньої кінцівки (від першого пальця стопи до внутрішньої поверхні склепіння стопи і далі — верхньої третини гомілки з переходом на розгинальну поверхню колінного суглоба) елементи представлені бляшками з чіткими межами, част-

ково нерівними та підвищеними над навколишньою шкірою краями діаметром від 1,5 до 7 см. На поверхні вогнищ ураження, особливо в ділянці стопи, наявні кератотичні зміни — щільні біло-жовті нашарування (рис. 4).

Привертає увагу також тенденція до лінійного розташування висипу вздовж шляхів міграції клітин в антенатальний період. Враховуючи широкий перелік диференційних діагнозів, анамнез захворювання, клінічну картину та бажання батьків остаточно верифікувати стан шкіри у дитини, проведено дерматоскопічну та патоморфологічну оцінку дерматозу. Дерматоскопічні патерни представлено дифузними точковими судинами в центральній частині елементів висипу, явищами гіперкератозу, по периферії виявлено чітку подвійну межу, що формує «рив» (рис. 5).

Гістологічна діагностика продемонструвала класичні для цього захворювання ознаки: «В епідермісі виявлено гіперкератоз, помірну атрофію та вогнищеву вакуолізацію базальних кератиноцитів. У цих ділянках наявні вогнища формування паракератотичних виростів (Cornoid lamella). В поверхневих відділах дерми спостерігається вогнищевий помірний ліхеноїдний лімфогістіоцитарний інфільтрат. Така морфологічна картина найбільше відповідає порокератозу».

Встановлення остаточного діагнозу забезпечило можливість вибору тактики ведення пацієнта. Враховуючи, що за порокератозу домінуючим є порушення процесів зроговіння шкіри, застосування лікарських засобів групи ретиноїдів є найбільш патогенетично обґрунтованим. Але в той же час лімітуючими факторами призначення системних препаратів стали вік пацієнта та відсутність згоди батьків з огляду на профіль побічних ефектів препаратів цієї групи. Тому, враховуючи особливості клінічного перебігу дерматозу та вік пацієнта, було рекомендовано проведення тривалої терапії із використанням топічного ретиноїду третиніону та емоменту з високим вмістом ліпідів. Уже через 1 міс щоденного нанесення лосьйону третиніону та емоменту відзначено сплюснення елементів та зменшення швидкості формування гіперкератотичних нашарувань. Успіх цього проміжного клінічного результату супроводжувався і значними змінами якості життя пацієнта: відсутністю дискомфорту під час ходьби та можливістю виконувати фізичні справи. Тому продовження місцевого лікування із поступовим титруванням кількості та кратності нанесення ретиноїду під постійним контролем дерматовенеролога стало головною рекомендацією у цьому клінічному випадку. Регулярна комбінація топічних аналогів вітаміну А у вигляді третиніону, адапалену або тазаротену, що пред-

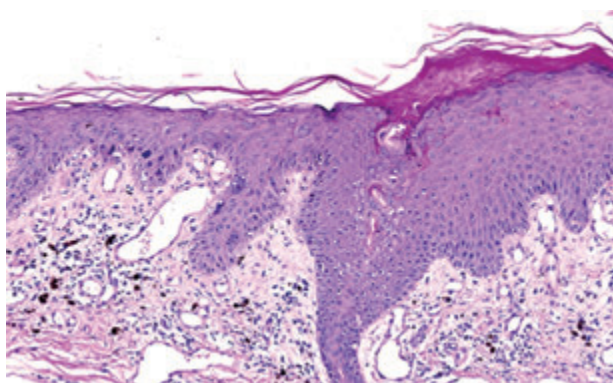


Рис. 3. Патогістологічна картина порокератозу (клінічний випадок № 1)

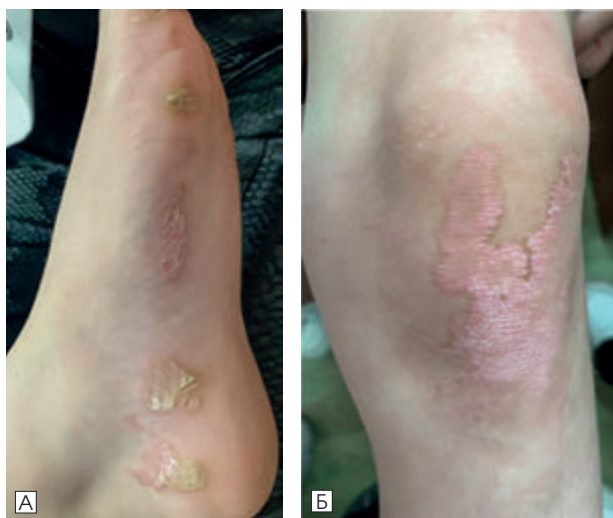


Рис. 4. Клінічні вияви дерматозу на шкірі нижньої лівої кінцівки

А — склепіння стопи; Б — верхня третина гомілки з переходом на розгинальну поверхню колінного суглоба.

ставлені на українському фармацевтичному ринку, разом зі зволожувальними засобами може забезпечити стабільний перебіг та контроль прогресування порокератозу в дітей.

Порокератоз відповідає образу «діагнозу-хамелеона» через невизначеність точного етіологічного чинника, імітацію інших захворювань шкіри та відповідно появу перешкод у своєчасному встановленні правильного діагнозу. Клінічні прояви лінійного порокератозу, незважаючи на типовість локалізації (розташування висипу вздовж ліній Блашко), зазвичай викликають труднощі у лікаря, враховуючи широке коло подібних за виглядом нозологій. Цей перелік представлено як класичними набутими дерматозами (кільцеподібним або зостериформним червоним пласким лишаєм та псоріазом), так і генодерматозами, такими як іхтіоз, фолікулярний кератоз [13, 20], хвороба Блоха—Сульцбергера, лінійний бородавчастий епідермальний та комедоновий невисипи [2, 6]. В обох описаних нами клінічних випадках також спостерігається унілатеральність локалізації висипу, що дає змогу не тільки припустити можливу спадкову складову в появі такого стану, але й розглядати для диференціації усі перераховані вище дерматози.

Паралельно, аналізуючи візуальні прояви порокератозу, необхідно виявляти настороженість щодо вірогідного розвитку новоутворень за появи початкових шкірних змін. За результатами ретроспективного дослідження, проведеного T. Novice et al., виявлено 6,4–16,4 % випадків малігнізації цього дерматозу [14]. Варто зазначити, що прояви порокератозу мають різні показники частоти реєстрації неоплазій, серед яких лінійні зміни на шкірі є найбільш підозрілими щодо формування ділянок клітинної атипії [7]. Перелік потенційних новоутворень включає базальноклітинний рак, карциному Меркеля і навіть меланому, але за даними літератури найчастіше виявляють саме плоскоклітинну трансформацію [9, 16]. Тому важливо акцентувати увагу на особливостях послідовності діагностич-

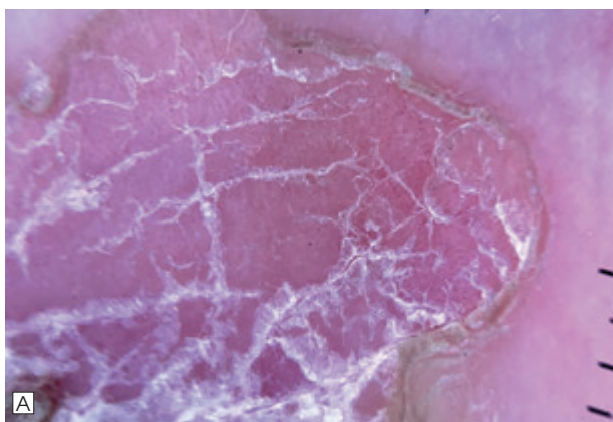


Рис. 5. Візуалізація дерматоскопічних патернів за 20-кратного збільшення

А — судинний точковий малюнок, щільні лусочки у центральній частині; Б — патерн «рову» або «доріжки» по периферії.

но-лікувальної тактики у хворих на порокератоз з огляду на можливі злякисні зміни.

Враховуючи ризик виникнення раку шкіри, обов'язковою є ретельна клініко-дерматоскопічна оцінка вогнищ ураження як під час первинного огляду, так і впродовж подальшого спостереження. Саме детекція динамічних модифікацій є важливим показником з огляду на описані в літературі дані про розвиток та рецидив плоскоклітинного раку шкіри за порокератозу [1]. Дерматоскопія у такому разі є неінвазивною та доступною для лікаря діагностичною опцією. Так, в обох клінічних випадках вогнища лінійного порокератозу демонстрували класичні дерматоскопічні патерни в різних комбінаціях: обідок по периферії, іррегулярні точкові судини, коричневі глобули або рубцеподібні центральні ділянки [17, 21]. Але в той же час у пацієнтки (клінічний випадок № 1) були виявлені ознаки можливого клітинного метаморфозу в бік атипії за рахунок появи активного запалення, вузлів та виразкування. Останнє не є патогномонічним для певної пухлини, але відсутність загоєння та прогресування вогнища можуть свідчити про вірогідний злякисний перебіг процесу. Поява таких змін у цьому клінічному випадку може бути зумовлена як тривалістю захворювання, так і можливим сумарним впливом інсоляції на шкіру. Такий перебіг порокератозу у дорослому віці спонукає до більш активної та вчасної профілактики можливої трансформації у пацієнта дитячого віку (клінічний випадок № 2). Саме тому з метою виключення суб'єктивної помилки лікаря під час клінічного та дерматоскопічного огляду щодо онкологічної видозміни вогнища ураження обов'язковим є проведення морфологічної діагностики. Гістологічне спростування або підтвердження як порокератозу, так і можливої злякисної атипії визнано обов'язковим етапом для подальшого вибору тактики ведення таких пацієнтів.

Окрім діагностичних критеріїв, потребує уваги і питання щодо лікувальних підходів. Призначення системних ретиноїдів передбачає обережний та індивідуалізований підхід до кожного хворого. Так, призначення цих засобів за такої нозології демонструє обґрунтовану ефективність, але в той же час має чітко регламентуватись особливостями соматичного стану, віком та репродуктивними планами пацієнта. Тератогенний ефект на плід, категорична заборона вагітності, ксероз шкіри та слизових оболонок різного ступеня вираженості, телогенова алопеція, фоточутливість

є найбільш показовими, але не єдиними побічними ефектами системних ретиноїдів. Саме тому вибір такого засобу має бути чітко обґрунтованим для кожного пацієнта окремо, зважаючи на всі «за» та «проти». Тільки після висвітлення усіх можливих терапевтичних опцій для терапії порокератозу та їхня спільна оцінка за принципом конкордантності у взаємовідносинах лікар—пацієнт дала можливість отримати згоду пацієнтки (клінічний випадок № 1) та почати лікування системним ретиноїдом. Попередній комунікаційний план перед призначенням лікування (клінічний випадок № 2) зазнав певних видозмін, враховуючи особливості ведення пацієнта дитячого віку. Незважаючи на те, що згідно з даними літератури накопичено достатній досвід призначення системних ретиноїдів дорослим, для хворих дитячого віку все ще існують певні перестороги щодо призначення засобів на тривалий час. Тому місцеві ретиноїди в останньому випадку, враховуючи також об'єм шкірних уражень, стали доцільною альтернативою.

Отже, обов'язковість дотримання чіткого діагностичного шаблону, що передбачає клінічну картину — дерматоскопію — патоморфологічне дослідження, є беззаперечним помічником у встановленні коректного діагнозу рідкісних дерматозів. Але не менш важливим в алгоритмі ведення таких пацієнтів є індивідуалізований підхід з урахуванням вікових характеристик і особливостей соматичного стану та відповідно розроблення актуальних терапевтичних моделей.

Висновки

1. Під час обстеження хворих з рідкісними дерматологічними нозологіями, зокрема порокератозом, клініко-дерматоскопічно-морфологічна кореляція відіграє найбільш важливу роль у своєчасній і правильній діагностиці дерматозу.

2. Проводячи клінічний огляд пацієнтів різного віку із порокератозом, лікар повинен виявляти настороженість щодо формування злякисної трансформації первинного вогнища, розцінюючи будь-які динамічні зміни як потенційно підозрілі. Неухильне дотримання рекомендацій, що включають регулярне обстеження та використання сонцезахисних засобів, має вчасно запобігти появі неоплазій.

3. Розроблення індивідуального терапевтичного алгоритму передбачає врахування не лише ланок патогенетичних механізмів формування порокератозу, але й вікових, соціальних та фонових коморбідних станів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу – Г.І. Макуріна, Л.О. Чернеда, А.В. Калмикова; обробка матеріалу – А.В. Калмикова, Л.О. Чернеда; написання тексту – Л.О. Чернеда; редагування тексту – Г.І. Макуріна.

Список літератури

- Abbott-Frey AM, Coromilas AJ, Niedt GW, Lewin JM. Recurrent Squamous Cell Carcinoma Arising Within a Linear Porokeratosis. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(2):205-206. doi: 10.36849/JDD.2020.4640.
- Das A, Vasudevan B, Talwar A. Porokeratosis: An enigma beginning to unravel. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(3):291-299. doi: 10.25259/IJDVL_806_20.
- de Wet J, Swart M, Jordaan HF, et al. An unusual case of generalized hyperkeratotic and verrucous porokeratosis. *JAAD Case Rep*. 2020;6(9):925-930. doi: 10.1016/j.jdc. 2020.07.017.
- Escanilla-Figueroa C, Jimeno-Ortega I, Fuenzalida-Wong H, Chávez-Rojas F. Generalized linear porokeratosis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):477-478. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187798.
- Foster C, Tallon B. Porokeratosis: a differential diagnosis to consider in benign lichenoid keratosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2022;15(2):56-62. PMID: 35265253; PMCID: PMC8902476.
- Francis JV, Thomas N, Babu AC. Family of Three Generations with Incontinentia Pigmenti. *FNB*. 2021;1(1):25-27. <https://www.fetusandnewborn.com/journal/index.php/fnb/article/view/8>.
- Friedman B, Golubets K, Ho J, Patton T. Linear porokeratosis associated with multiple squamous cell carcinomas. *Cutis*. 2017;100(5):E11-E14. PMID: 29232434.
- Goldsmith L, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th edition. McGraw-Hill Education, 2012. 3076 p.
- Inci R, Zagoras T, Kantere D, et al. Porokeratosis is one of the most common genodermatoses and is associated with an increased risk of keratinocyte cancer and melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):420-427. doi: 10.1111/jdv.18587.
- Joshi R, Minni K. Genitogluteal porokeratosis: a clinical review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:219-229. doi: 10.2147/CCID.S143085.
- Lu JD, Mufti A, Sachdeva M, et al. Drugs associated with development of porokeratosis: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14560. doi: 10.1111/dth.14560.
- Makurina HI, Tertyshnyi SI, Cherneda LO. Peculiarities of epidermal proliferation and terminal differentiation in various histological types of seborrheic keratosis. *Pathologia*. 2022;19(2):104-109. doi: 10.14739/2310-1237.2022.2.253482.
- Nazarian RS, Hosseini-pour M, Amin B, Cohen SR. Linear porokeratosis presenting in adulthood: A diagnostic challenge: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20919613. doi: 10.1177/2050313X20919613.
- Novice T, Nakamura M, Helfrich Y. The Malignancy Potential of Porokeratosis: A Single-Center Retrospective Study. *Cureus*. 2021;13(2):e13083. doi: 10.7759/cureus.13083.
- Ryoo Young-Wook, Kim Yura, Yun Ji-Min, Kim Sung-Ae. Porokeratosis ptychotropica: a case report. *J Yeungnam Med Sci*. 2023 Oct;40(4):423-425. doi: 10.12701/jyms.2022.00549.
- Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(4):360-369. doi: 10.2340/00015555-3123.
- Turkmen M, Turk BG, Karaarslan IK, et al. Dermoscopic Features of Linear Porokeratosis: Different Aspects in its Development. *J Dermatol Res Ther*. 2019;5:063. doi: 10.23937/2469-5750/1510063.
- Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X. Porokeratosis: A Review of Its Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(7):545-560. doi: 10.1016/j.ad.2020.03.005.
- Williams GM, Fillman EP. Porokeratosis. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532290/>
- Yang J, Du YQ, Fang XY, et al. Linear porokeratosis of the foot with dermoscopic manifestations: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(31):11585-11589. doi: 10.12998/wjcc.v10.i31.11585.
- Zaar O, Polesie S, Navarrete-Dechent C, et al. Dermoscopy of porokeratosis: results from a multicentre study of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):2091-2096. doi: 10.1111/jdv.17439.

H.I. Makurina¹, L.O. Cherneda¹, A.V. Kalmykova²

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

²Pathomorphological Laboratory of CSD Health Care, Kyiv

Porokeratosis in different age groups: from clinical manifestations to features of patient management (clinical cases)

Objective – to analyze the clinical manifestations of porokeratosis among patients of different age groups with emphasis on diagnostic possibilities; determine the potential risk of malignant transformation of dermatosis; choose the optimal therapeutic tactics.

Materials and methods. Personal observations of clinical manifestations of porokeratosis in representatives of the adult and children's population are described. The diagnosis based on the assessment of visual manifestations of dermatosis was verified at the department of dermatovenerology and cosmetology with a course of dermatovenerology and aesthetic medicine of the Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University. In addition, a dermatoscopy was performed at the «University Clinic» Educational and Scientific Center. Pathomorphological diagnosis is recognized as the final argument in diagnosis and the choice of further treatment tactics.

Results and discussion. The first clinical case in a patient born in 1961 is represented by a pathological process in the form of papular plaque elements located along Blaschko's lines on the left thigh and the upper third of the lower leg. Single «islets» of the skin with more pronounced inflammation, infiltration, nodule formation, and the appearance of serous

hemorrhagic exudate with local ulceration were recognized as clinically suspicious. For the second clinical case in a patient born in 2014 the presence of plaques with clear borders and hyperkeratotic changes on the skin of the left lower limb was characteristic. Dermatoscopic pathomorphological diagnosis in both cases provided not only verification of the diagnosis, but also disproved the suspicion of a possible malignant transformation in the lesions. The appointment of systemic retinoids in the first case and their topical form in the second case was based on the principles of a personalized approach with an assessment of the age characteristics and somatic background of the patients.

Conclusions. When examining rare dermatological nosologies, clinicaldermatoscopicmorphological correlation plays the most important role in the timely and correct diagnosis of dermatosis. During the clinical examination of patients with porokeratosis of various ages, the practitioner should be alert to the formation of malignant transformation within the primary lesions, considering any dynamic changes as potentially suspicious. When developing an individual therapeutic algorithm, it is necessary to take into account not only the links of the pathogenetic mechanisms of the formation of porokeratosis but also age, social, and background comorbid conditions.

Keywords: porokeratosis, dermatoscopy, pathomorphological examination, retinoids.

Стаття надійшла до редакції / *Received* 29.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 02.02.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:16-23. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-16.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:16-23. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-16>.

Дані про авторів / Author's informations

Макуріна Галина Іванівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини

<https://orcid.org/0000-0002-3293-2748>

Чернеда Лілія Олексіївна, д. філософії, асист. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини

<https://orcid.org/0000-0002-3057-8685>

E-mail: lillia271212@gmail.com

Калмикова Антоніна В'ячеславівна, лікар-дерматопатолог

<https://orcid.org/0009-0005-6237-6067>

О.П. Шевченко¹, П.В. Бардов¹, О.Ю. Мацас², О.І. Мульткіна², О.В. Воробйова²

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

²КНП «Олександрівська клінічна лікарня», Київ

Виявлення позитивного тесту на *Trichomonas vaginalis* в ексудаті з ротоглотки хворої на фарингіт методом ампліфікації нуклеїнових кислот: випадок з практики

Трихомоніаз є найбільш поширеним інфекційно-запальним захворюванням, що переважно передається статевим шляхом. Трихомонади – група джгутикових найпростіших. Людину заражають чотири види: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Dientamoeba fragilis* та *Pentatrichomonas hominis*. Серед них тільки *Trichomonas vaginalis* вважають патогенною, тоді як питання щодо патогенності інших видів є дискусійним.

За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструють понад 180 млн випадків урогенітального трихомоніазу. Його епідеміологію дотепер вивчено недостатньо, проте поширеність інфекції, на відміну від гонореї й урогенітального хламідіозу, збільшується у старших вікових групах. У жінок із запальними захворюваннями органів малого таза трихомонади виявляють в 5,6–20,6 % випадків, у вагітних – у 0,98–32 %, у пацієток із безплідністю – в 19,5 %, у чоловіків із запальними захворюваннями геніталій – в 0,2–8,5 %.

Єдиним достовірним доказом трихомонадної етіології ураження є лабораторне виявлення збудника у біологічних матеріалах.

Описано клінічний випадок обстеження хворої К., 29 років, із симптомами фарингіту, в якій за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції були виявлені урогенітальні трихомонади у глотковому і тонзиллярному ексудаті.

Під час ретельного збору анамнезу хвора повідомила про незахищений оральний секс із партнером, у якого був діагностований урогенітальний трихомоніаз. Враховуючи це, хворій було запропоновано обстеження ексудату з ротоглотки на інфекції, що передаються статевим шляхом. Глотковий та тонзиллярний ексудат, отриманий за допомогою негінекологічного тесту ThinPrep Non Gyn, дав позитивний результат на *Trichomonas vaginalis* за допомогою методу ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК). Результати тестування на ВІЛ, сифіліс, туберкульоз, хламідіоз та гонорею були негативними, як і культурального методу на умовно-патогенні мікроорганізми. Мазок з ротоглотки за допомогою МАНК дав позитивний результат на *Trichomonas vaginalis*.

Висновки. Ретельний збір анамнезу сексуального життя та дослідження мазків з ротоглотки за допомогою МАНК дали змогу виявити *Trichomonas vaginalis* у ротовій порожнині. Пацієнтка та її статевий партнер були успішно проліковані. Цей випадок свідчить, що *Trichomonas vaginalis* може передаватися орально після незахищеного орального сексу з партнером з діагностованим урогенітальним трихомоніазом.

Враховуючи, що представлений клінічний випадок та результати проведених діагностичних тестувань не узгоджуються з чинними рекомендаціями Центру з контролю та профілактики захворювань, доцільними є подальші клініко-лабораторні дослідження з метою визначення можливості оральної передачі *Trichomonas vaginalis* під час незахищеного орального сексу, а також встановлення вірогідної участі цих патогенних одноклітинних паразитів у розвитку/підтримці запальних процесів слизових оболонок ротоглотки.

Ключові слова

Фарингіт, оральний секс, трихомоніаз, діагностичний метод ампліфікації нуклеїнових кислот в ексудаті з ротоглотки.

Трихомоніаз — паразитарне захворювання сечостатевої системи, що переважно передається статевим шляхом та спричиняється одноклітинним паразитом *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*), який був уперше виявлений у 1836 р. французьким бактеріологом Donne (Alfred Francois Donne). *T. vaginalis* є найбільш поширеною у світі невірусною інфекцією, що передається статевим шляхом (ІПСШ) під час сексуальних контактів, спричиняє запальні процеси сечостатевої системи у чоловіків та жінок, перинатальні ускладнення та призводить як до передачі, так і до зараження ВІЛ [13].

Відомо, що статевим шляхом, зокрема під час вагінального, анального та орального сексу, можуть передаватися понад 30 різних бактерій, вірусів та паразитів. У 2020 р., за оцінками ВООЗ, 374 млн людей заразилися однією з чотирьох ІПСШ: хламідіозом (129 млн), гонореєю (82 млн), сифілісом (7,1 млн) та трихомоніазом (156 млн) [17].

Трихомонади — група джгутикових найпростіших. Людину заражають чотири види: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax* (*T. tenax*), *Dientamoeba fragilis* та *Pentatrichomonas hominis* (*P. hominis*). Серед них тільки *T. vaginalis* є явно патогенною, тоді як патогенність інших є сумнівною [6].

Потрібно зазначити, що ще в 30-ті роки минулого століття кишкову й ротову трихомонади низка дослідників пропонували розглядати як патогенні, як і *T. vaginalis* [8]. Разом з тим натеper більшість дослідників виявляли *T. tenax* або *P. hominis* лише в поодиноких випадках. Деякі автори вказують на випадки діагностики *T. tenax* ротової порожнини, асоційовані зі стоматологічними захворюваннями пародонта (пародонтоз, гінгівіт, карієс, виразки та ерозії слизової оболонки порожнини рота) [7]. Існує також думка щодо можливості колонізації сечостатевої системи хворих на ІПСШ із хронічним перебігом *T. tenax* та *P. hominis* [5].

T. vaginalis є найпростішим одноклітинним організмом класу джгутикових (*Flagellata*), що належить до родини *Trichomanadidae*, роду *Trichomonas*. Є лише одна форма (або стадія) розвитку вагінальних трихомонад — трофозот. Збудник має переважно грушоподібну форму з ядром. На передньому кінці тіла трихомонад є чотири вільних джгутики, що відходять від блефаропласта. П'ятий джгутик повернутий назад, приблизно до третини довжини тіла, утворюючи ундулюючу мембрану. Вздовж усієї клітини проходить аксоциль. Трихомонади активно рухаються за рахунок вільних джгутиків та ундулюючої мембрани. За певних умов вони утворюють псевдоподії, які

забезпечують амебоподібний рух. Цей паразит переважно інфікує плоский епітелій статевих шляхів. Інкубаційний період зазвичай становить від 4 до 28 днів (найчастіше 7–10 днів) [16]. У жінок *T. vaginalis* виділяють переважно з піхви, сечівника і парауретральних залоз, у чоловіків — з уретри [3]. Важливо відзначити, що основною проблемою трихомоніазу є його зв'язок із серйозними порушеннями здоров'я, такими як несприятливі наслідки вагітності, безпліддя та зараження ВІЛ. Отже, це важлива проблема громадської охорони здоров'я [14].

В Україні урогенітальний трихомоніаз є однією з найбільш поширених ІПСШ. У структурі всіх ІПСШ трихомоніаз посідає одне з перших місць в осіб, які звернулися по спеціалізовану дерматовенерологічну, акушерсько-гінекологічну та урологічну допомогу щодо інфекційно-запальних захворювань урогенітального тракту [3]. У 2018 р. захворюваність на трихомоніаз в Україні становила близько 100 випадків на 100 тис. населення. Статистичні дані щодо трихомонадної інфекції сьогодні не відображають її фактичної поширеності внаслідок неповноцінної реєстрації [4]. Відсутність повної реєстрації в Україні не дає змоги достовірно оцінити поширеність захворювання в різних регіонах і популяціях. Захворюваність трихомоніазом залежить від таких факторів: вік пацієнта, сексуальна активність, характер статевого життя, кількість сексуальних партнерів, наявність інших ІПСШ, фаза менструального циклу, методи діагностики, соціально-економічні аспекти [2]. Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) визнають важливість лікування сексуальних партнерів-чоловіків (незалежно від наявності у них симптомів) метронідазолом перорально, якщо у їхніх партнерок позитивний результат тесту [9].

Жінки з урогенітальним трихомоніазом часто скаржаться на виділення з піхви, болочість під час статевого контакту, вагінальний свербіж або біль у ділянці таза. У чоловіків можливий безсимптомний перебіг захворювання, іноді у них можливі такі симптоми, як виділення зі статевого члена, біль у яєчках, дизурія, прискорене сечовипускання або каламутна сеча [6]. Часто трихомоніаз спричиняє ускладнення (у жінок: ендocerвіцит — 59 %, аднексит — 44 %, ерозія шийки матки — 16 %, порушення менструального циклу — 12 %; у чоловіків: простатит — 88 %, орхоепідідиміт — 11 %, порушення потенції — 24 %) [1].

Незважаючи на значну поширеність урогенітального трихомоніазу, його діагностиці у чоловіків приділяють недостатньо уваги. У жінок захворювання діагностують частіше, але наяв-

ність орофарингеальних інфекцій припускають украй рідко. Це зумовлено недостатньою увагою та обговоренням питання, чи є *T. vaginalis* причиною фарингіту і чи можна її виділити з ротоглотки. Є окремі повідомлення про виявлення трихомонад методом транскрипційно-опосередкованої ампліфікації (ТМА) у глотці у чоловіків, які звернулися до клініки з урогенітальними симптомами [15].

Діагноз трихомоніазу встановлюють за умови виявлення збудника у біологічних матеріалах. Найбільш поширеним діагностичним дослідженням є волога препаратійна мікроскопія. Трихомонади є рухомими організмами зі джгутиками, і їхній рух у препараті можна побачити під мікроскопом. Чутливість цього тесту становить усього 40–60 %, але зазвичай він є найпоширенішим методом тестування завдяки зручності та низькій вартості [13].

Протягом багатьох років посів в анаеробних умовах вважали золотим стандартом діагностики *T. vaginalis*, однак культивування займає багато часу. Метод ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК) порівняно з мікроскопією та культуральними методами має більшу чутливість та специфічність [11].

МАНК набирає популярності у разі тестування на *T. vaginalis*. Він став золотим стандартом при тестуванні на гонорею та хламідіоз. Чутливість і специфічність багатьох доступних МАНК становить більше 90 % при тестуванні на *T. vaginalis* [10, 12].

Для лікування трихомонадної інфекції рекомендують проводити системну антипротозойну терапію з використанням похідних 5-нітроімідазолів. Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями щодо вибору разових і курсових доз антипротозойних препаратів для лікування хворих на урогенітальний трихомоніаз перевагу надають одноразовому пероральному застосуванню препаратів метронідазолу або тинідазолу в дозі 2 г. Метронідазол в одноразовій дозі (2 г) як для самого пацієнта, так і для його статевих партнерів визнано найефективнішим лікуванням. Високі показники позитивних результатів повторних тестів виявлено після одноразової терапії, що, ймовірно, пов'язано з клінічною резистентністю, а не з повторним зараженням та/або стійкістю до ліків [3, 13].

Опис клінічного випадку та обговорення

Пацієнтка К., сексуально активного віку (29 років), звернулася до Олександрівської клінічної лікарні м. Києва зі скаргами на біль та дискомфорт у горлі, болючі відчуття під час ковтання, пирхоту, незначне збільшення лімфатичних

вузлів на шиї. Симптоми ГРВІ були відсутні, захворювання на туберкульоз заперечує. Також пацієнтка повідомила, що була на консультації в отоларинголога, який встановив діагноз гострого фарингіту. Хворій було призначено азитроміцин у дозі 500 мг на день протягом п'яти днів.

Згідно з даними анамнезу жінка має високий соціальний статус і вищу освіту. Є постійний статевий партнер, часті зміни статевих партнерів заперечує. У статевих стосунках дотримується захищеного сексу, використовуючи презервативи. Подальший ретельний збір анамнезу сексуального життя дав змогу уточнити випадки незахищеного орального сексу. У статевому партнера за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) був діагностований урогенітальний трихомоніаз.

Під час огляду у пацієнтки виявлено незначне збільшення лімфатичних вузлів на шиї, зовнішні ознаки запалення відсутні. При пальпації шийні лімфатичні вузли не спаяні з оточуючими тканинами, рухливі. За даними огляду слизової оболонки ротової порожнини відзначено легку гіперемію, а також наявність ексудату з глотки та обох мигдаликів. Бактеріальний посів із зівів на умовно-патогенні мікроорганізми негативний.

З огляду на дані анамнезу (випадок незахищеного орального сексу із партнером, у якого був діагностований урогенітальний трихомоніаз) хворій було запропоновано проведення дослідження ексудату з горла на ППСШ. Глотковий та тонзиллярний ексудат отримано за допомогою негінекологічного тесту ThinPrep Non Gyn.

Потрібно відзначити, що на сьогодні міжнародний Центр з контролю та профілактики захворювань не надає методологічних рекомендацій щодо отримання мазків із ротоглотки для тестування на *T. vaginalis*, а також вказує на недоцільність проведення відповідних діагностичних досліджень [17].

Глотковий та тонзиллярний ексудат, отриманий за допомогою негінекологічного тесту ThinPrep Non Gyn, дав позитивний результат на *T. vaginalis* за допомогою МАНК. Результати тестування на ВІЛ, сифіліс, туберкульоз, хламідіоз та гонорею були негативними.

Тестування проводили з використанням мультиплексної RT-PCR Allplex™ STI Essential Assay (Seegene, Сеул, Корея). Цей аналіз може одночасно виявляти 7 збудників ППСШ (*trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* і *U. parvum*) в одній пробірці за допомогою олігонуклеотиду подвійного праймування (DPO™) і технології кількох температур, що забезпечують індивідуальне $S_{значення}$ t (момент відриву інтенсивності флуоресцентного

сигналу від фонового рівня) для кількох патогенів в одному каналі. Система DPO структурно та функціонально відрізняється від звичайної системи праймерів тим, що містить полідезоксизінозин лінкер між двома сегментами послідовностей праймерів. Цей полідезоксизінозин лінкер дає змогу розділити праймер DPO на два ідеально функціональні сегменти з різними температурами гібридизації. Елонгацію проводять, коли два сегменти правильно гібридизуються, що призводить до високої специфічності між подібними або спорідненими послідовностями [11].

Попередню екстракцію нуклеїнової кислоти (об'єм зразка 180 мкл) здійснювали за допомогою системи NucleoMag® Dx Pathogen; MACHEREY-NAGEL (Німеччина), нуклеїнові кислоти елюювали 50 мкл (кінцевий об'єм). ПЛР у реальному часі проводили в термоциклері реального часу CFX-96 (Bio-Rad, Каліфорнія, США) відповідно до інструкцій виробника.

Попередньо проведене лікування фарингіту у хворої антибіотиком азитроміцином у дозі 500 мг на день протягом п'яти днів не призвело до клінічного одужання, тому їй було призначено метронідазол у дозі 2 г перорально.

Пацієнтка дотримувалася інструкції і режиму терапії метронідазолом, щоб уникнути розвитку тяжких побічних реакцій (дисульфірамоподібна реакція). Зокрема, її попередили про необхідність уникати вживання алкоголю і продуктів, які його містять, протягом 24 год після завершення прийому метронідазолу. У наступних спостереженнях пацієнтка відмітила зниження дискомфорту та болю у горлі під час ковтання, а також зменшення розміру лімфатичних вузлів на шиї. Через 2 тиж було здійснено повторний

збір глоткового трансудату для дослідження за допомогою МАНК. Отримано повторний позитивний результат, тому було призначено іншу схему лікування: метронідазол по 500 мг двічі на день протягом 10 днів. Згідно з результатами комплексного клініко-лабораторного обстеження, проведеного через 2 тиж після завершення терапії, встановлено клінічне виліковування, а результат тестування мазка із ротоглотки на *T. vaginalis* за допомогою МАНК був негативним.

Висновки

Представлений клінічний випадок вказує на необхідність широкого клінічного мислення. Ретельний збір анамнезу сексуального життя та дослідження мазків з ротоглотки за допомогою МАНК дали змогу виявити *T. vaginalis* у ротовій порожнині хворої на фарингіт після орального сексу з чоловіком з урогенітальним трихомоніазом. Пацієнтка та її статевий партнер були успішно проліковані. Цей випадок вказує, що *T. vaginalis* може передаватися орально після незахищеного орального сексу з партнером, у якого був діагностований урогенітальний трихомоніаз.

Враховуючи, що представлений нами клінічний випадок та результати проведених діагностичних тестувань не узгоджуються з чинними рекомендаціями Центру з контролю та профілактики захворювань, доцільними є подальші клініко-лабораторні дослідження з метою визначення можливості оральної передачі *T. vaginalis* під час незахищеного орального сексу, а також вірогідності участі цих патогенних одноклітинних паразитів у розвитку/підтримці запальних процесів слизових оболонок ротоглотки.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.П. Шевченко, П.В. Бардов, О.Ю. Мацас; збір матеріалу — О.П. Шевченко, П.В. Бардов; обробка матеріалу — О.П. Шевченко, О.Ю. Мацас, О.І. Мулькіна, О.В. Воробйова; написання тексту — О.П. Шевченко, О.Ю. Мацас, О.В. Воробйова; редагування тексту — О.П. Шевченко, О.Ю. Мацас.

Список літератури

1. Бондаренко ГБ, Мавров ГІ, Осінська ТВ та ін. Перинатальна інвазія *Trichomonas vaginalis* як проблема репродуктивної медицини. Журн. Національної Академії медичних наук України. 2016;22(3-4):368-376.
2. Савоськіна ВА. Современная проблематика трихомониаза: эпидемиология, клиника, течение, диагностика и терапия. Дерматология та венерология. 2017;3(77):18-24.
3. Степаненко ВІ, Корольова ЖВ, Ліщишина ОМ, та ін. Проект «Урогенітальна трихомонадна інфекція». Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. 2017:10-22. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_trih.pdf.
4. Федорич ПВ, Мавров ГІ, Осінська ТВ, Івашенко ЛВ. Сучасні епідеміологічні аспекти трихомонозу в Україні. Дерматология та венерология. 2020;1(87):44-51. doi: 10.33743/2308-1066-2020-1-44-51.
5. Федорич ПВ. Явище ентибіозу при трихомонадній інвазії сечостатевої системи. Клін імунол. Алергол. Інфектол. 2017;6(103):48-50.
6. Ackers JP. Trichomonads. Book Editor(s): Stephen H Gillespie, Richard D Pearson, 2001; doi: 10.1002/0470842504.ch11.
7. Bracamonte-Wolf C, Orrego PR, Muñoz C, et al. Observational cross-sectional study of *Trichomonas tenax* in patients with periodontal disease attending a Chilean university dental clinic. BMC Oral Health. 2019;19:207. doi: 10.1186/s12903-019-0885-3.
8. Crucitti T, Abdellati S, Ross DA, et al. Detection of Pentatrichomonas hominis DNA in biological specimens by PCR. Lett Appl Microbiol. 2004;38(6):510-6. doi: 10.1111/j.1472-765X.2004.01528.x.
9. Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention and Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>.
10. Herath S, Balendran T, Herath A, Iddawela D. Comparison of diagnostic methods and analysis of socio-demographic factors associated with *Trichomonas vaginalis* infection in Sri Lanka. Published: October 13, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0258556.
11. Hobbs MM, Lapple DM, Lawing LF, et al. Methods for detection of *Trichomonas vaginalis* in the male partners of infected women: implications for control of trichomoniasis. J Clin Microbiol. 2006;44(11):3994-9. doi: 10.1128/JCM.00952-06. PMID: 16971646; PMCID: PMC1698299.
12. Hobbs MM, Seña AC. Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. Sex Transm Infect. 2013;89:434-438. doi: 10.1136/sextrans-2013-051057.
13. Kissinger P. Epidemiology and treatment of trichomoniasis. Curr Infect Dis Rep. 2015;17(6):484. doi: 10.1007/s11908-015-0484-7. PMID: 25925796; PMCID: PMC5030197.
14. Menezes CB, Frasson AP, Tasca T. Trichomoniasis – are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? Microb Cell. 2016;273(9):404-419. doi: 10.15698/mic2016.09.526. PMID: 28357378; PMCID: PMC5354568.
15. Munson E, Wenten D, Phipps P, et al. Retrospective assessment of transcription-mediated amplification-based screening for *Trichomonas vaginalis* in male sexually transmitted infection clinic patients. J Clin Microbiol. 2013;51(6):1855-60. doi: 10.1128/JCM.00455-13. PMID: 23554208.
16. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev. 1998;11(2):300-17. doi: 10.1128/CMR.11.2.300. PMID: 9564565; PMCID: PMC106834.
17. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. WHO Sexually transmitted infections (STIs). 10 July 2023. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates 2016. Bull. World Health Organ. 2019;97:548-562.

O.P. Shevchenko¹, P.V. Bardov¹, O.Y. Matsas², O.Y. Mulkina², O.V. Vorobiova²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²«Oleksandriivska Clinical Hospital», Kyiv

Detection of positive test for *Trichomonas vaginalis* in oropharyngeal exudate from a patient with pharyngitis by amplification of nucleic acids: clinical case

Trichomoniasis is the most common infectious and inflammatory disease that is mainly sexually transmitted. Trichomonads are a group of flagellated protozoa. Four species of them infect humans: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Dientamoeba fragilis* and *Pentatrichomonas hominis*. Among them, only *Trichomonas vaginalis* is considered pathogenic, while the pathogenicity of other species is debatable.

According to the WHO, more than 180 million cases of urogenital trichomoniasis are reported annually. Epidemiology of urogenital trichomoniasis has not been studied enough, but the prevalence of this infection, unlike gonorrhoea and urogenital chlamydia, increases in older age groups. In women with pelvic inflammatory disease, trichomonas are detected in 5.6–20.6 % of cases, in pregnant women – in 0.98–32 %, in patients with infertility – in 19.5 %, in men with inflammatory genital diseases – in 0.2–8.5 % of cases.

The only reliable evidence of trichomonas etiology of the lesion is laboratory detection of the pathogen in biological materials. We describe a clinical case of a *patient K.*, aged 29 years, with symptoms of pharyngitis, in whom urogenital trichomonads were detected in the pharyngeal and tonsillar exudate by polymerase chain reaction.

During a thorough anamnesis, *patient K.* reported her participation in unprotected oral sex with a partner who had been diagnosed with urogenital trichomoniasis. In view of the above, *patient K.* was offered an oropharyngeal exudate test for sexually transmitted infections. Pharyngeal and tonsillar exudate obtained with the ThinPrep Non Gyn non-gynecological test gave a positive result for *Trichomonas vaginalis* using the nucleic acid amplification test. Test results for HIV, syphilis, tuberculosis, chlamydia and gonorrhoea were negative. The results of the culture testing for opportunistic pathogens were also negative. The oropharyngeal swab with nucleic acid amplification test was positive for *Trichomonas vaginalis*.

Conclusions. Careful collection of the anamnesis of sexual life and examination of swabs from the oropharynx with the help of nucleic acid amplification test made it possible to detect *Trichomonas vaginalis* in the oral cavity. The patient and her sexual partner were successfully treated. This case indicates that *Trichomonas vaginalis* can be transmitted orally after unprotected oral sex with a partner who has been diagnosed with urogenital trichomoniasis.

Given that the clinical case presented by us and the results of the diagnostic tests are not consistent with the existing recommendations of the Center for Disease Control and Prevention, further clinical and laboratory studies are advisable to determine the possibility of oral transmission of *Trichomonas vaginalis* during unprotected oral sex, as well as the likelihood of these pathogenic unicellular parasites being involved in the development/maintenance of inflammatory processes of the oropharyngeal mucosa.

Keywords: pharyngitis, oral sex, trichomoniasis, diagnostic method of nucleic acid amplification in oropharyngeal exudate.

Стаття надійшла до редакції / *Received* 30.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 04.03.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:24-29. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-24.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:24-29. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-24>.

Дані про авторів / Author's informations

Шевченко Олена Петрівна, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології з курсом косметології

<https://orcid.org/0009-0004-6053-4570>

E-mail: dvk2@ukr.net

Бардов Павло Васильович, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології з курсом косметології

<https://orcid.org/0000-0002-0524-9222>

Мацас Олена Юрївна, цитоморфолог клініко-діагностичної лабораторії з відділом експрес-діагностики

Мулькіна Олена Іванівна, лікар-лаборант клініко-діагностичної лабораторії з відділом експрес-діагностики

Воробйова Олена Вікторівна, лікар-генетик клініко-діагностичної лабораторії з відділом експрес-діагностики

В.Є. Ткач, О.Д. Александрук, М.С. Волошинович, І.Д. Костишин,
Н.Р. Матковська, Н.В. Козак
Івано-Франківський національний медичний університет

Гранулематозний хейліт Мішера: випадок з практики

Гранулематозний хейліт Мішера (ГХ) — рідкісний ідіопатичний хронічний стійкий безболісний набряк губ із гранулематозним інфільтратом. Розвиток ГХ часто пов'язують з орофациальним гранулематозом та синдромом Мелькерссона—Розенталя. Іноді ГХ відносять до саркоїдозу Бенъе—Бека—Шаумана без системних уражень. При цьому існує ймовірність, що він є окремим захворюванням. Серед вторинних причин захворювання можна відзначити реакцію у відповідь на інфікування мікобактеріями туберкульозу, а також на введення тканинних філерів.

Наведено клінічний випадок ГХ Мішера, ймовірною причиною якого були інфекційні агенти: тривалий нелікований карієс багатьох зубів та COVID-19.

Пацієнтка К., 46 років, звернулась зі скаргами на набряк і збільшення нижньої губи, відчуття оніміння і дискомфорт. Захворіла тиждень тому. Набряк сформувався поступово, протягом 6—7 днів, без порушення загального стану та за нормальної температури тіла. Губи припухлі, дещо гіперемійовані, їхній розмір збільшений, нижня — вивернута назовні. При пальпації — губи м'яко-еластичної консистенції, не болючі. Больова, тактильна та температурна чутливість збережена. За даними дермоскопії на всій оглянутій поверхні спостерігали біло-сірі безструктурні ділянки, що формували сітчастий патерн. Судини нечіткі, повнокровні, візуалізуються на навколишній шкірі на значній відстані від краю губ.

Хворій призначено системні та топічні кортикостероїди, гідроксихлорохін, гіалуронідазу. Проведено санацію ротової порожнини. Через 1 міс лікування набряк губ поступово зменшився. Під час контрольного огляду через 2 міс розмір губ зменшився в 2—2,5 разу. Рецидиву хвороби не відмічено.

Висновки. На нашу думку, ГХ Мішера є окремою різновидністю хейліту, ймовірно, автоімунного характеру, в реалізації якого важливу роль відіграють бактеріальні та вірусні інфекційні агенти (фокальна інфекція, карієс, гайморит, фронтит тощо). Переконливим доказом є одужання пацієнтки після санації вогнищ інфекції та проведення комплексної протизапальної терапії.

Ключові слова

Гранулематозний хейліт, хейліт Мішера, диференціальна діагностика, лікування.

Гранулематозний хейліт (ГХ) або хейліт Мішера) вперше було описано швейцарським дерматологом Мішером у 1945 р. як рідкісний ідіопатичний хронічний стійкий безболісний набряк губ із гранулематозним інфільтратом [2]. Розвиток ГХ часто пов'язують з орофациальним гранулематозом, що є поєднанням рецидивного збільшення губ і появи виразок у ротовій порожнині, з низкою додаткових орофациальних особливостей без інших системних станів, які можна було би ідентифікувати [6]. Крім того, ймовірно, існує зв'язок ГХ із синдромом Мелькерссона—

Розенталя, що включає асоціацію рецидивного лицевого паралічу, транзиторного набряку обличчя та тріщин язика (*lingua plicata*), тобто, можливо, він є його моносимптомною формою [7]. Іноді ГХ відносять до саркоїдозу Бенъе—Бека—Шаумана без системних уражень, хоча можна припустити, що він є окремим захворюванням [3].

Серед вторинних причин можлива реакція у відповідь на інфікування мікобактеріями туберкульозу, в такому випадку ГХ може бути маркером активної чи латентної туберкульозної інфек-



Рис. 1. Хвора К. Макрофото. Ділянка губ.

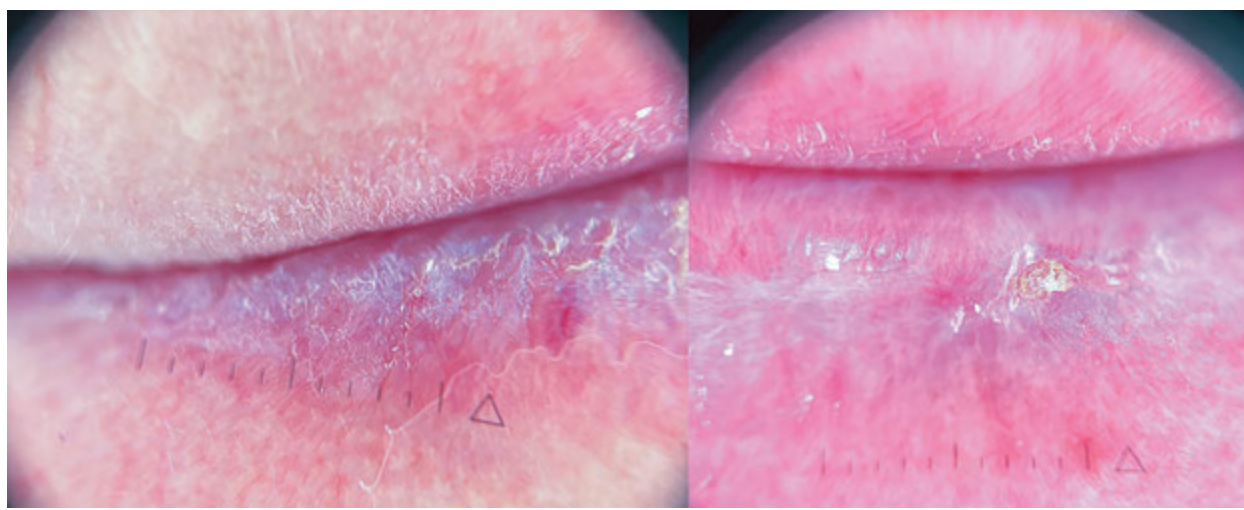


Рис. 2. Хвора К. Дермоскопія. Мікрофотографії червоної облямівки губ. Heine Delta 30. × 10.

ції [5], а також на введення тканинних філерів, що викликає особливий інтерес з огляду на загальну тенденцію до збільшення кількості корегуючих маніпуляцій серед населення [4].

Зважаючи на все перераховане вище, доречно розглядати ГХ як гетерогенну групу розладів, що характеризуються гранулематозно-запальною реакцією губ у відповідь на різні подразники.

Наводимо клінічний випадок хейліту Мішера, ймовірною причиною якого були інфекційні агенти: тривалий нелікований карієс багатьох зубів та COVID-19.

Пацієнтка К., 46 років, домогосподарка, мешканка села, звернулась зі скаргами на набряк і збільшення нижньої губи, відчуття оніміння і дискомфорт. Захворіла тиждень тому. Набряк сформувався поступово, протягом 6–7 днів, без порушення загального стану і за нормальної

температури тіла. Появу хвороби ні з чим не пов'язує, 1,5 міс тому перенесла COVID-19 середньої тяжкості, була госпіталізована, отримувала відповідну терапію. Дерматолог за місцем проживання діагностував бешиху, призначив антибіотики. Поліпшення стану пацієнтки не відмітила.

Дані огляду: загальний стан задовільний, температура тіла 36,5 °С, шкіра та слизові оболонки звичайного забарвлення, тургор та еластичність знижені. В ротовій порожнині слизова оболонка щік, зівя, язика рожевого кольору без висипань і нальоту. Слизова оболонка та бокові поверхні язика малинового кольору, гладкі, без борізід, сосочки згладжені. Губи припухлі, їхній розмір збільшений, дещо гіперемійовані, нижня — вивернута назовні (рис. 1). При пальпації губи м'яко-еластичної консистенції, не болючі. Больо-

ва, тактильна та температурна чутливість збережена. Електротермометрія шкіри губ — 35,6 °. Регіональні лімфатичні вузли не збільшені.

Проведено дермоскопію червоної облямівки губ. На поверхні виявлено поодинокі кірки біло-жовтого кольору, поверхневий кератин виповнює складки рельєфу. На всій оглянутій поверхні спостерігали біло-сірі безструктурні ділянки, що формували сітчастий патерн. Судини нечіткі, повнокровні, візуалізуються на навколишній шкірі на значній відстані від краю губ (рис. 2).

У загальному та біохімічному аналізах крові відхилень від норми не виявлено, рівень глюкози в крові — 5,2 ммоль/л. Загальний аналіз сечі — без патологічних змін. УЗД органів черевної порожнини: дискінезія жовчних шляхів, метеоризм. ЕКГ: явища кардіосклерозу. Рентгенографія органів грудної клітки: вікові зміни легеневої тканини.

Консультація стоматолога: парадонтит, карієс зубів, відсутність 6 зубів. Рекомендовано проведення санації ротової порожнини.

Пацієнтці призначено суспензію бетаметазону 4 мг внутрішньом'язово 1 раз на 7 днів (3 ін'єкції), гідроксихлорохін 400 мг на добу протягом 10 днів, потім 200 мг на добу впродовж 20 днів, гіалуронідазу (по 64 од. внутрішньом'язово № 15), полівітаміни. Місцево — аплікації з нефторованими кортикостероїдами на 50 % розчині диметилсульфоксиду. Проведено санацію ротової порожнини. Протягом 1 міс лікування набряк губ поступово зменшився. Під час контрольного огляду через 2 міс розміри губ у пацієнтки зменшилися в 2—2,5 разу. Рецидиву хвороби не відмічено.

ГХ доцільно диференціювати насамперед із синдромом Мелькерссона—Розенталя, який окрім хейліту (частіше верхньої губи) супроводжується рецидивним невритом лицевого нерва, географічною складчастістю язика, рідко — парестезією пальців і розладами ковтання. Гістологічно синдром Мелькерссона—Розенталя подібний до хейліту Мішера, що і є аргументом на користь того, що хейліт Мішера є моносимптомною формою синдрому Мелькерссона—Розенталя.

Саркоїдоз Беньє—Бека—Шаумана — поверхнева форма, рідко локалізується на губах, частіше в ділянці носа, щік. Характеризується щільними стійкими вузликами, які зливаються в інфільтрати,

що мають забарвлення від рожево-червоного до синюшно-бурого. За даними діаскопії для висипань характерний феномен «жовтих пилинок».

ГХ клінічно може бути подібним до бешихи (на момент звернення до дерматолога пацієнтці проводили лікування від бешихи). Проте у хворих на бешиху висипання мають гострозапальний характер, шкіра яскраво-червоного кольору, із зазубленими, чіткими краями, що нагадують язики полум'я, набрякла, гаряча на дотик, помірно болюча. На цьому тлі можуть бути міхури, що мають серозний або геморагічний вміст. Висипання супроводжуються гіпертермією, лихоманкою, головним болем, загальною слабкістю, іноді нудотою.

У літературних джерелах представлено численні методи та схеми лікування, однак вони не завжди ефективні. Першою лінією терапії є внутрішньовогнищеве застосування кортикостероїдів. Найчастіше для цього використовують тріамцінолон та його комбінації з антибіотиками. Також призначають імуносупресивні засоби, включаючи метотрексат, моноклональні антитіла (інфліксимаб і адаліумаб), та системні антибіотики, такі як тетрациклін і метронідазол. Серед інших препаратів застосовують клофазимін, гідроксихлорохін або сульфасалазин [6].

Результати медикаментозного лікування зазвичай лише частково успішні, ефект подекуди обмежується гострою фазою, а захворювання знову рецидивує. Також можливе хірургічне лікування. В певних випадках оперативне втручання дає змогу досягти позитивного функціонального та естетичного ефекту. Однак остаточний вибір залишається за пацієнтом [1].

Висновки

На нашу думку, ГХ Мішера є окремою різновидністю хейліту, ймовірно, аутоімунного характеру, в реалізації якого важливу роль відіграють бактеріальні і вірусні інфекційні агенти (фокальна інфекція, карієс, гайморит, фронтит тощо). Переконаливим доказом є одужання пацієнтки після санації вогнищ інфекції та проведення комплексної протизапальної терапії. Прогноз позитивний, можливі рецидиви.

ГХ Мішера — рідкісна форма хейліту. З метою уникнення діагностичних помилок необхідно надати дерматологам, стоматологам, алергологам і сімейним лікарям максимальну кількість інформації про цю хворобу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В.Є. Ткач, О.Д. Александрук, І.Д. Костишин; збір матеріалу — В.Є. Ткач, Н.Р. Матковська; обробка матеріалу та написання тексту — В.Є. Ткач, М.С. Волошинович; редагування тексту — В.Є. Ткач, Н.В. Козак, М.С. Волошинович.

Список літератури

1. Cámara-Pérez J, Zapata-Negreiros JC, Alonso PE, Leiva-Cepas F. Surgical management of Miescher's cheilitis: a case report. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2021 Jul 22;10:Doc09. doi: 10.3205/iprs000159.
2. Miescher GI. Vorträge — Communications. Über essentielle granulomatöse Makrocheilie (Cheilitis granulomatosa). *Dermatology*. 1945;91(2-3):57-85. doi: 10.1159/000255774.
3. Snoussi M, Frikha F, Mnif H, et al. Granulomatous gingival manifestation in Melkersson Rosenthal syndrome: a case report. *Pan Afr Med J*. 2023 Feb 6;44:72. doi: 10.11604/pamj.2023.44.72.22704.
4. Tamiolakis P, Piperi E, Christopoulos P, Sklavounou-Andrikopoulou A. Oral foreign body granuloma to soft tissue fillers. Report of two cases and review of the literature. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(2):e177-e184. doi: 10.4317/jced.54191.
5. Tomov G, Voynov P, Bachurska S. Granulomatous cheilitis or tuberculid? *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):522. doi: 10.3390/antibiotics11040522.
6. Tummidi S, Nagendran P, Anthony ML, et al. Granulomatous cheilitis of Miescher: a rare entity. *BMC Womens Health*. 2023;23:118. doi: 10.1186/s12905-023-02280-9.
7. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, et al. Oro-facial granulomatosis — a clinical and pathological analysis. *Q J Med*. 1985;54(213):101-13. PMID: 3975343.

V.Ye. Tkach, O.D. Aleksandrak, M.S. Voloshynovych, I.D. Kostyshyn, H.R. Matkovska, N.V. Kozak
Ivano-Frankivsk National Medical University

Miescher's cheilitis granulomatosa: a case report

Miescher's cheilitis granulomatosa (MCG) is a rare idiopathic chronic persistent painless lip swelling with granulomatous infiltrate. It is often associated with orofacial granulomatosis and Melkersson–Rosenthal syndrome. Sometimes cheilitis granulomatosa is attributed to sarcoidosis (Besnier–Boeck–Schaumann disease) without systemic lesions. Although there is a possibility that it is a separate disease. Secondary causes include a reaction in response to infection with *Mycobacterium tuberculosis*, as well as to the introduction of tissue fillers.

The publication presents a clinical case of Miescher's cheilitis, the probable cause of which were the following infectious agents: longterm untreated caries of many teeth and COVID19.

Patient K., 46 years old, complained of swelling and enlargement of the lower lip, a feeling of numbness and discomfort. She fell ill a week ago. Swelling formed gradually over 6–7 days without disturbing the general condition; the body temperature was within the normal range. The lips were swollen, increased in size, slightly hyperemic, the lower one was turned outwards. The lips had a softelastic consistency and were not painful to palpate. Pain, tactile and temperature sensitivity were preserved. Dermoscopy was performed. Whitegrey, structureless areas forming a reticular pattern were observed on the entire surface of the examined area. The vessels were not clear, fullblooded, visualised in the surrounding skin at a considerable distance from the lip edge.

The patient was prescribed systemic and topical corticosteroids, hydroxychloroquine, and hyaluronidase. The oral cavity was sanitised. During the month of treatment, the swelling of the lips gradually decreased. At the control examination in two months, the patient's lip size decreased by 2–2.5 times. There was no relapse of the disease.

Conclusions. In our opinion, Miescher's cheilitis granulomatosa is a separate type of cheilitis, probably of autoimmune nature, in the implementation of which bacterial and viral infectious agents play an important role (focal infection, caries, maxillary sinusitis, frontitis, etc.). The recovery of our patient after the sanitation of the infection foci and complex anti-inflammatory therapy is a convincing proof.

Keywords: cheilitis granulomatosa, Miescher's cheilitis, differential diagnosis, treatment.

Стаття надійшла до редакції / *Received* 22.12.2023.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 29.01.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:30-33. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-30.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:30-33. http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-30.

Дані про авторів / *Author's informations*

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

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

E-mail: des1ua@gmail.com

Александрук Олександр Дмитрович, к. мед. н., доц., зав. кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0003-1580-9286>

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

<https://orcid.org/0000-0001-7619-2289>

E-mail: mvoloshynovych@gmail.com

Костишин Іван Данилович, к. мед. н., доц. кафедри онкології

<https://orcid.org/0000-0002-2893-5153>

Матковська Наталія Романівна, д. мед. н., проф. кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини

<https://orcid.org/0000-0002-9924-2127>

Козак Наталія Валеріївна, викладач кафедри дерматології та венерології

<https://orcid.org/0000-0002-3190-5238>

Л.А. Болотна

Харківський національний медичний університет

Топічні ретиноїди: роль і місце в терапії акне

Ретиноїдами називають похідні вітаміну А, що надають плейотропний (множинний) ефект на диференціювання, проліферацію та апоптоз клітин. Більше ніж пів століття топічні ретиноїди окремо або в поєднанні з іншими засобами використовують для місцевого лікування пацієнтів з акне. Біологічні ефекти ретиноїдів опосередковані та регулюються цитозольними зв'язувальними білками і ядерними рецепторами ретиноевої кислоти та ретиноїдного X-рецептора. При цьому змінюється експресія клітинних білків, що впливає на численні шляхи, залучені до патогенезу акне — хронічного запального захворювання сально-волосяного фолікула. Ретиноїди еволюціонували від препаратів першого покоління, таких як третиноїн та ізотретиноїн, через хімічні модифікації, що сприяло створенню засобів другого покоління (етретинат і ацитретин для лікування хворих на псоріаз), третього покоління (адапален і тазаротен) і нещодавно — четвертого покоління (трифаротен).

Топічні ретиноїди посідають центральне місце у лікуванні пацієнтів з акне, є препаратами першої лінії за наявності переважно комедональних акне, а в комбінації з антимікробними агентами — здебільшого папулопустульозних акне легкого і помірного ступеня тяжкості. Визначено переваги гелю адапален 0,1 % та його комбінації з антимікробним агентом (кліндаміцин 1 %) у місцевому лікуванні, висвітлено значення сучасних технологій доставки активних речовин у ретиноїдах. Адапален та фіксовані комбінації засобів для лікування пацієнтів з акне відіграють головну роль не тільки в ініціальному (індукційному), а й в підтримувальному лікуванні завдяки їхньому швидкому початку і тривалості дії, а також сприятливому профілю безпеки/переносності.

Відзначено ефективність і гарну переносність препаратів «Дерива» (адапален 0,1 %), «Дерива С» (адапален 0,1 % і кліндаміцину фосфат 1 %), «Дерива С MS» (адапален мікронізований 0,1 % у мікросферах і кліндаміцину фосфат 1 %) у формі гелю, доступних нині для лікування пацієнтів з акне. Швидка дія і краща переносність гелю «Дерива С MS» поліпшують прихильність пацієнтів до терапії.

Ключові слова

Топічні ретиноїди, акне, місцеве лікування, адапален, кліндаміцин, мікросферна технологія, «Дерива» (водний гель), «Дерива С» і «Дерива С MS» (гелі).

Оптимізація лікування та профілактики акне — один з пріоритетних напрямів дерматології з огляду на поширеність і хронічний перебіг захворювання та значне погіршення якості життя пацієнтів незалежно від тяжкості хвороби. Переважне ураження обличчя, часте формування вторинних стійких ушкоджень шкіри (післязапальна пігментація, рубці) супроводжуються розвитком психологічної та соціальної дезадаптації, депресивних станів, тривоги та дисморфофобії [30, 35].

Акне — багатофакторне хронічне запальне захворювання з первинним ураженням сально-волосяного фолікула (СВФ) і поліморфними клінічними проявами (комедони, папули, пустули,

вузли, кісти тощо) [29–31]. Це, безсумнівно, один з найпоширеніших дерматозів у клінічній практиці, на який припадає 20–25 % дерматологічних консультацій. Згідно з результатами дослідження глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease Study) у минулому десятилітті на акне страждали 9,4 % населення планети, за поширеністю серед усіх захворювань дерматоз посідав 8-ме місце [33]. Аналіз захворюваності на акне у 204 країнах світу, проведений з 1990 по 2019 р., встановив його зростання майже в 1,5 рази, рівень захворюваності підвищувався приблизно на 0,55 % щорічно [7]. Більше ніж у 80 % осіб акне виникає у віці 12–24 років. У розвинених країнах світу дерматоз реєструють у 50–85 % підлітків, з

них 2/3 випадків мають легкий та середній ступінь тяжкості. За останні десятиліття зростає захворюваність на акне осіб старше 25 років, із більш високою частотою у жінок [35].

У ХХІ ст. склалися чіткі уявлення про патогенез акне з виділенням чотирьох основних ланок: андроген-зумовлене збільшення продукції шкірного сала; фолікулярний гіперкератоз протоків СВФ унаслідок посилення проліферації кератиноцитів і когезії клітин; розмноження *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*); запалення всередині сальних залоз та оточуючих їх тканинах. Раніше вважали, що кожна ланка формувалася як наслідок попередньої, нині ж встановлено, що запалення бере участь у всіх етапах розвитку акне – від мікрокомедонів і комедонів до запальних елементів і симптомокомплексу постакне [21, 29, 30]. Припускають, що ключову роль у цьому відіграє прозапальний цитокін інтерлейкін (ІЛ)-1 α , експресія якого значно посилюється, особливо в ураженій шкірі. Важливе значення у розвитку запального процесу мають й інші прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та ІЛ-12, а також інтегрини, матриксні металопротеїнази, макрофаги, дендритні клітини та CD4⁺ Т-клітини.

Змінилося уявлення про роль коменсальних ліпофільних факультативних мікроорганізмів *C. acnes*, що є одним з основних тригерів розвитку запальної реакції шляхом активації вродженої та набутої імунної відповіді [17, 29]. Посиленню проліферації *C. acnes* сприяють збільшення продукції шкірного сала і зміни його складу, що створюють сприятливе анаеробне середовище для розмноження мікроорганізмів у СВФ. У результаті гіперколонізації шкіри *C. acnes* за допомогою «почуття кворуму» утворюють стійку біоплівку, яка збільшує їхню агресивність через виділення факторів вірулентності. Адгезійна властивість матриці біоплівки *C. acnes* призводить до зчеплення корнеоцитів у вусті фолікула і відіграє значну роль в утворенні сально-рогової пробки та формуванні комедонів. Доведено, що під дією *C. acnes* відбувається активація toll-подібних рецепторів (TLR)-2 і TLR-4, синтезу антимікробних пептидів, матриксних металопротеїназ і прозапальних цитокінів імунокомпетентними клітинами шкіри. Асоційовані з акне штами *C. acnes* мають підвищену здатність стимулювати прозапальний каскад, зокрема за участю Th17-клітин – інтерферону γ (ІФН- γ) та ІЛ-17. За результатами нещодавно проведених досліджень у прогресуванні хвороби доведено роль *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та *S. epidermidis* [12]. Отже, розвиток дерматозу пов'язують з патологічною взаємодією між основними лан-

ками патогенезу і формуванням мікрокомедону, що є попередником видимих незапальних і запальних елементів акне.

На поширеність, ризик виникнення і перебіг акне впливає безліч різноманітних факторів (генетична схильність, гормональні порушення, зміни мікробіоти шкіри, лікарські засоби, шкідливі харчові звички, куріння та ін.) [21, 30]. Вироблення шкірного сала регулюється андрогенною активністю та збільшується не тільки через надлишок андрогенних гормонів, зокрема 5 α -дигідротестостерону, підвищення чутливості до них ядерних андрогенних рецепторів сальних залоз, а також інсуліноподібного фактора росту-1 [29].

Важливим є раннє призначення належних лікарських засобів, що дає змогу не тільки підвищити ефективність терапії, а й запобігти розвитку постакне і прогресуванню дерматозу. Найбільш оптимальною терапевтичною тактикою в лікуванні пацієнтів з акне є вплив на більшість патогенетичних механізмів за допомогою застосування ефективних препаратів місцевої та/або системної дії, що мають сприятливий профіль безпеки.

Топічні ретиноїди

За останні десятиліття розроблено низку консенсусних рекомендацій і клінічних настанов, заснованих на доказах і орієнтованих на пацієнта, щоб допомогти лікарю у визначенні критеріїв діагностики, ведення і лікування пацієнтів з акне [3, 17, 26, 31, 35]. Рекомендації ґрунтуються на даних клінічних випробувань із залученням десятків тисяч пацієнтів, аналізі лабораторних показників, що визначають групи (класи) препаратів, які відрізняються чи доповнюють один одного за механізмом дії і спрямовані на численні складові патофізіології акне. У настановах з менеджменту акне Американської академії дерматології (AAD) та S3 Європейського дерматологічного форуму (EDF) визначено важливу роль ретиноїдів у лікуванні, а також зазначено, що засоби є основою місцевої терапії пацієнтів з акне [26, 35].

Результатами дії ретиноїдів є нормалізація проліферації і термінального диференціювання епітелію вивідних протоків сальних залоз, послаблення когезії кератиноцитів, що пригнічує утворення мікрокомедонів і сприяє регресу комедонів, запальних папул, пустул та інших видів висипу. Завдяки гальмуванню гіперпроліферації епітелію фолікулів полегшується виділення шкірного сала, нормалізується його склад, послаблюється запальна реакція навколо залоз. Крім того, ці агенти мають протизапальну, імуномодулювальну, депігментуючу дію, знижують ризик

утворення рубців і резистентності бактерій до антибіотиків [23, 35]. Основними побічними ефектами є місцева сухість шкіри, лущення, еритема, стоншення рогового шару, відчуття печіння і свербіж. У систематичному огляді 54 клінічних випробувань і досліджень топічних ретиноїдів (2019 р.) встановлено високу ефективність та безпеку засобів у лікуванні пацієнтів з акне [22].

Топічні ретиноїди є терапією першої лінії акне, їх призначають як монотерапію чи у комбінації з іншими лікарськими засобами (кліндаміцин, бензоїлу пероксид, азелаїнова кислота) [23, 24, 35]. Зазвичай за акне легкого і помірного ступеня тяжкості показана тільки місцева терапія з використанням ретиноїдів чи їхніх комбінацій з антимікробними засобами. Найефективніші методи лікування акне середнього і важкого ступеня містять пероральний ізотретиноїн, пероральні тетрацикліни або комбіновані пероральні контрацептиви з антиандрогенною активністю у поєднанні з місцевим лікуванням (ретиноїд або комбінований ретиноїд з кліндаміцином чи бензоїлу пероксидом) [25]. Використання сучасних місцевих ретиноїдів у різних концентраціях (адапален 0,1 і 0,3 %; тазаротен 0,1 %; третиноїн 0,01, 0,025, 0,05, 0,1 %; ізотретиноїн 0,05 і 0,1 %) дає змогу надавати якісну допомогу хворим на акне.

Топічні ретиноїди відіграють важливу роль не тільки в ініціальному (індукційному), а й підтримувальному лікуванні пацієнтів з акне. Підтримувальна терапія необхідна для пролонгації ремісії акне, досягнутої за умови первинного успішного лікування, і мінімізації ризику рецидиву [17, 24, 35]. Відомо, що припинення застосування ретиноїдів супроводжується збільшенням кількості мікрокомедонів — попередників інших видів висипу. Рецидиви акне після зовнішнього і системного лікування справляють негативний психологічний вплив, пацієнти відчують себе нездатними контролювати хворобу, досягти повного і стійкого одужання. У сучасних рекомендаціях відсутня чітка вказівка, коли слід починати проведення підтримувальної терапії — після повного очищення шкіри від висипу чи за досягнення певного рівня поліпшення, яке можна вважати прийнятним для початку проведення підтримувальної терапії [5, 13, 17]. Важливими є вибір препарату, режим і тривалість його застосування.

З метою посилення сольобілізації, подовження циркуляції, зниження токсичності, уповільнення вивільнення та поліпшення ефективності дії ретиноїдів розроблено кілька стратегій систем їхньої доставки: комплексоутворення з білками (транстретин) або катіонними полімерами, наприклад, полі(етиленіміном), інкапсуляція в

полімерні або неорганічні наночастинки, мікрочастинки, міцели, ліпосоми або плівки з ковалентним шляхом прикріплення до основи чи іммобілізації на поверхні наночастинок. Найпоширенішою стратегією є розроблення систем на основі ліпосомальних або полімерних наночастинок, утворених поліефірами, поліімінами, полісахаридами та білками [14].

Еволюція місцевих ретиноїдів

Сучасна історія ретиноїдів починається в 1916 р. з відкриття вітаміну А в ліпідному екстракті яєчного жовтка. Ретиноїди є класом природних сполук, біологічно активних форм вітаміну А (ретинол, ретиналь і ретиноева кислота) чи похідних зі структурною та/або функціональною подібністю до вітаміну А (етретинат, ацитретин, адапален, третиноїн, ізотретиноїн і тазаротен) [20].

Згідно із сучасним визначенням ретиноїди є молекулами, які можуть зв'язуватися та активувати відповідні ядерні рецептори (рецептори ретиноевої кислоти — RARs і ретиноїдні X-рецептори — RXRs) у кератиноцитах та індукувати транскрипцію генів безпосередньо під час або після метаболічної трансформації [20, 36]. RAR є місцем зв'язування природних і синтетичних місцевих ретиноїдів. RXR належать до сімейства рецепторів стероїдних/тиреоїдних гормонів і зв'язуються лише з природним похідним вітаміну А, 9-цис-ретиноевою кислотою. RXR і RAR класифікують як ядерні рецептори класу 1 і 2, кожен із рецепторів має α -, β - і γ -підтипи. Експресію рецепторів, в основному RXR- γ і RAR- α , виявлено в деяких тканинах і органах, зокрема в епідермісі, дермі, сальних залозах і волосяних фолікулах або в клітинах імунної системи.

Загалом ретиноїди на основі їхньої молекулярної структури та селективності рецепторів поділяють на чотири покоління. Перше покоління — це природні ретиноїди, моноароматичні сполуки, отримані через модифікацію полярних груп у полієновому бічному ланцюгу структури вітаміну: ретинол (вітамін А) та його метаболіти (ретиналь, третиноїн, ізотретиноїн, алітретиноїн), що діють невибірково.

Ретинол і його більш потужний метаболіт ретинальдегід стимулюють клітинну активність кератиноцитів, меланоцитів, фібробластів і клітин Лангерганса. Ретинол посилює захисну функцію епідермісу, зменшує трансепідермальну втрату води, захищає колаген від деградації та пригнічує активність металопротеїнази, яка відповідає за розпад позаклітинного матриксу. Крім того, ретинол прискорює модернізацію ретикулярних волокон і стимулює ангіогенез в папілярному шарі дерми [36]. Ретинол і його похідні

найчастіше використовують в космецевтичних засобах.

Перший синтетичний місцевий ретиноїд третиноїн 0,05 % розчин (all-trans retinoic acid, вітамін А у формі карбонової кислоти) для лікування пацієнтів з акне схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів та медикаментів США (FDA) у 1971 р. На початку 80-х років минулого століття синтезовано ізомер третиноїну — ізотретиноїн (13-цис-ретиноєва кислота). Третиноїн та ізотретиноїн для місцевого застосування практично неможливо диференціювати, оскільки після нанесення на шкіру ізотретиноїн у процесі реакції ізомеризації швидко перетворюється на третиноїн і навпаки. Застосування ретиноїдів першого покоління в лікуванні пацієнтів з акне обмежувалося токсичністю та високою частотою побічних ефектів. Стандартні препарати третиноїну є нестабільними до дії світла.

Друге покоління — моноароматичні ретиноїди, синтетичні сполуки, в яких циклогексанове кільце заміщене бензольним (синтетичні аналоги вітаміну А — етретинат, ацитретин). Препаратів на основі ретиноїдів другого покоління для місцевого застосування не існує.

Після відкриття специфічних ретиноїдних ядерних рецепторів створено третє покоління засобів із різними хімічними структурами речовин, які оптимізували селективне зв'язування з рецепторами. Третє покоління — поліароматичні ретиноїди, утворені в результаті циклізації полієнового бічного ланцюга, характеризуються вибірковою дією по відношенню до рецепторів (адапален, тазаротен, бексаротен) [4, 20]. Тазаротен є синтетичним ретиноїдом (пролікамі), який застосовують для лікування хворих на бляшковий псоріаз та акне. Активним метаболітом препарату є тазаротенова кислота, що вибірково зв'язується з RAR-β і RAR-γ. У незначній кількості проникає крізь шкіру і через 10 год після застосування приблизно 2 % дози залишається в епідермісі та дермі.

Нещодавно було схвалено препарат четвертого покоління трифаротен, який є гетероциклічною сполукою, спрямованою на RAR-γ, і має низьку спорідненість до RAR-α та RAR-β.

Деякі ретиноїди — алітретиноїн (панагоніст обох рецепторів) і бексаротен (перший «рексиніоїд», ліганд RXR) використовують у хворих на саркому Капоші і шкірну Т-клітинну лімфому. Доступність цих засобів для місцевого лікування акне обмежена.

Нині розроблено фіксовані комбінації ретиноїдів з іншими засобами для підвищення ефективності, безпеки і переносності препаратів у пацієнтів з акне. Важливо відзначити, що місце-

ві ретиноїди не рекомендовано використовувати в період вагітності.

Монотерапія адапаленом

Адапален є представником нового покоління синтетичних ретиноїдів (ретиноїдоподібних речовин) і похідним нафтойної кислоти, що відрізняється за хімічним складом [20]. Адапален синтезований у 1989 р. В. Shroot і схвалений FDA у 1996 р. для лікування акне у пацієнтів віком від 12 років. Менше 0,01 % загальної застосованої дози адапалену всмоктується крізь шкіру та майже повністю виводиться з плазми протягом 72 год після місцевого застосування [4]. Подібно до дії інших ретиноїдів нормалізує диференціювання фолікулярних епітеліальних клітин та кератинізацію, запобігаючи утворенню мікрокомедонів [4, 17]. Завдяки нормалізації диференціації та десквамації місцеві ретиноїди також полегшують проникнення інших засобів для місцевого застосування (наприклад, антибіотиків) у більш глибокі відділи СВФ.

Адапален зв'язується зі специфічними ядерними RARs і не взаємодіє з так званими цитозольними білками, що зв'язують ретиноєву кислоту. Селективно зв'язуючись з RAR-γ (найпоширеніша ізоформа в шкірі) на ядерній мембрані кератиноцитів, адапален змінює метаболізм клітин, пригнічує синтез тонофіламентів, стимулює відділення десмосом, зменшує когезію («зчепленість») в усті СВФ, прискорює десквамацію, тобто справляє комедолітичну та антикомедогенну дію. Крім того, адапален має спорідненість до RAR-β, які розташовуються здебільшого на дермальних фібробластах. Адапален виявляє протизапальну дію *in vivo* та *in vitro*, впливаючи на фактори запалення через інгібування міграції лейкоцитів в осередок запалення, що пригнічує хемотаксичну та хемокінетичну відповідь поліморфноядерних лейкоцитів і метаболізм арахідонової кислоти. Важливо, що цей агент впливає на імунну відповідь. Виявлено дозозалежне пригнічення TLR-2 у кератиноцитах, зниження продукції різноманітних прозапальних цитокинів і активності матриксних металопротеїназ [4, 20]. В експериментальному дослідженні себоцитів хом'яка встановлено супресивну дію адапалену щодо накопичення шкірного сала, пов'язаного з пригніченням транскрипції діацилгліцерол-ацилтрансферази-1 і периліпіну-1 [27]. Крім того, адапален діє як інгібітор накопичення шкірного сала в себоцитах під впливом інсуліну, 5α-дигідротестостерону і рецепторів γ, активованих проліфератором пероксисом.

Після місцевого застосування препарат легко проникає у волосяні фолікули завдяки своїй

ліпофільній природі. Через унікальну дію на мікрокомедони пацієнтів слід попередити про необхідність нанесення ретиноїду для місцевого застосування на всю уражену ділянку, а не лише на висип. Терапевтичний ефект розвивається вже через 4–8 тиж від початку лікування. Адапален 0,1 % гель має більш швидкий початок дії, ніж ізотретиноїн 0,05 % гель (регрес 25 % незапальних акне відбувся через 2,1 проти 3 тиж) [19]. Адапален виявився більш ефективним, ніж третиноїн, у пацієнтів з незапальними акне і на відміну від останнього залишався хімічно та фітохімічно стабільним за звичайних умов і під впливом видимого світла [3].

Деякі кератолітичні та комедолітичні препарати за курсового використання, крім основної патогенетичної дії, справляють вплив на епідермальний бар'єр. Так, порівняльний аналіз впливу 0,025 % третиноїну та 0,1 % адапалену на склад високоспеціалізованих ліпідів рогового шару продемонстрував суттєві відмінності між ними. Адапален на відміну від третиноїну зумовлює суттєве зниження вмісту вільних жирних кислот, ефірів стеролу та сквалену, а також підвищення рівня низки керамідів. Отримані результати вказують на позитивний вплив адапалену на бар'єрний стан шкіри та опосередковано — на ліпофільні пропіонобактерії, що ферментують жирні кислоти [32].

Нині топічні ретиноїди (адапален 0,1 % або тазаротен 0,1 %) є найбільш раціональним вибором для проведення підтримувальної терапії пацієнтів з акне і рекомендовані до застосування протягом від 3 до 12 міс [5, 13]. Призначення впродовж 12 тиж адапалену 0,1 % гелю сприяло регресу загальної кількості уражень у 41 % хворих, індиферентного гелю — навпаки, збільшенню кількості висипів у 91 % у пацієнтів, в іншому дослідженні — відповідно рецидивам у 25 і 46 % хворих [13]. У разі використання топічного ретиноїду в режимі підтримувальної терапії протягом 12 міс рецидиви виникали у 5, 6,7 і 15,4 % пацієнтів з акне помірного ступеня тяжкості [5]. Після застосування впродовж 12 тиж у пацієток з пізніми акне легкого та помірного ступеня тяжкості гелю адапален 0,1 % тричі на тиждень у поєднанні з кремом, що містить альфа- та бета-гідроксикислоти в низьких дозах, відзначено кращі результати, ніж після проведення монотерапії адапаленом (зменшення кількості незапальних і запальних висипів відповідно у 31,3 і 12,25 % і тяжкості себореї — у 9,0 і 57 % хворих) [8]. Адапален є найбільш вивченим і доказово ефективним засобом для проведення підтримувальної терапії пацієнтам з акне протягом 6–12 міс, що запобігає рецидивам захворювання [13, 24].

У більшості хворих топічні ретиноїди мають подразливу дію, протягом перших 1–2 тиж спричиняють сухість шкіри, печіння, почервоніння, лущення (так званий ретиноїдний дерматит), що значною мірою обмежує їхнє застосування, враховуючи наявність порушень епідермального бар'єра при акне [9, 17]. Подразнення, що виникає на початку лікування, зумовлено неімунологічними змінами (втрата зчеплення корнеоцитів і зміна їхнього розташування) і зазвичай обмежується епідермісом. У відповідь на мінімальне зовнішнє (поверхнєве) подразнення можливе вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8) кератиноцитами.

Серед місцевих ретиноїдів адапален має найкращий профіль переносності та найменший подразливий ефект [15, 22]. Він майже не спричиняє вираженого подразнення, оскільки не взаємодіє з RAR- α , стимуляція яких призводить до появи лущення та сухості шкіри. Так, побічні ефекти зафіксовано при лікуванні третиноїном 0,05 % чи тазаротеном відповідно у 62 і 55,4 % пацієнтів, адапаленом 0,1 % — у 19 і 24,4 % [11]. Для поліпшення переносності рекомендовано наносити ретиноїди через добу або кожную 3-тю добу, потім частоту застосування можна поступово протягом кількох тижнів підвищувати. Використання зволожувальних некомедеогенних кремів не тільки не знижує ефективності лікування адапаленом, а й підвищує вміст води в шкірі та зменшує відчуття сухості [17].

Алергійний контактний дерматит, що виникає після нанесення препаратів для зовнішнього застосування, є досить рідким явищем. Топічні ретиноїди дуже рідко спричиняють сенсibiliзацію. Описано кілька випадків сенсibiliзації до ретиноевої кислоти та контактної алергії у пацієнта з позитивним результатом шкірної проби на третиноїн та ізотретиноїн [4]. Випадки алергії до адапалену в літературі не описано, за винятком дерматиту, спричиненого гелем, що містить адапален і бензоїлу пероксид [6]. Призначаючи адапален, варто враховувати, що у пацієнтів з акне часто підвищена чутливість шкіри, особливо в осіб, які застосовують зовнішні кератолітичні, комедолітичні засоби та системні ретиноїди. З огляду на це слід наголосити, що комбінація топічних ретиноїдів з антимікробними агентами покращує переносність лікування.

Комбінована терапія адапаленом

На сьогодні найбільш доцільним визнано призначення зовнішніх комбінованих препаратів з фіксованими дозами активних речовин, що дає змогу не лише уникнути розвитку небажаних явищ (ксероз, простий контактний дерматит,

чутливість до сонячного опромінення, формування стійкості мікроорганізмів до антибіотиків), а й посилює ефективність лікування через досягнення синергічних ефектів активних речовин та вплив одночасно на кілька механізмів патогенезу. Призначення комбінованих препаратів також поліпшує прихильність пацієнта до лікування завдяки можливості застосування одного препарату на день.

Топічні антибіотики (еритроміцин, кліндаміцин та ін.) накопичуються у фолікулі і виявляють протизапальну та антибактеріальну дію, причому їхньою основною мішенню є *S. acnes* і неспецифічна патогенна флора [17, 26]. Попри те, що акне не є інфекцією, застосування антибіотиків зменшує кількість *S. acnes* на шкірі та у СВФ, сприяючи клінічному поліпшенню. Кліндаміцин 1 % розчин або гель нині є кращим місцевим антибіотиком для лікування пацієнтів з акне. Місцевий еритромицин 2 % менш ефективний порівняно з кліндаміцином через стійкість стафілококів і *S. acnes*. Після нанесення на шкіру кліндаміцину фосфат гідролізується фосфатазами у протоках сальних залоз з утворенням кліндаміцину. Це бактеріостатичний антибіотик групи лінкозамінів, який має широкий спектр дії, справляє бактерицидну дію щодо деяких грампозитивних коків, має певну антикомедогенну активність, а також виявляє прямі і непрямі протизапальні ефекти — сприяє зниженню рівня цитотоксичних і хемотаксичних прозапальних речовин через безпосереднє пригнічення росту *S. acnes*. Антибіотик також пригнічує вироблення прозапальних цитокінів (ІЛ-1b, ІЛ-6, ІФН- γ , ФНП- α) в кератиноцитах, моноцитах і макрофагах [10, 17]. Протизапальні механізми дії кліндаміцину припускають зниження рівня фолікулярних вільних жирних кислот, хемотаксису лейкоцитів і посилення фагоцитозу. Застосування топічного кліндаміцину сприяє значному зниженню вмісту вільних жирних кислот на поверхні шкіри, що супроводжується зменшенням вираженості комедогенного ефекту шкірного сала, нормалізацією рН шкіри, зниженням проникності епідермісу для мікроорганізмів.

Антибіотики призначають для лікування акне завдяки їхній невисокій вартості і відсутності місцевих побічних ефектів, однак вони не рекомендовані як монотерапія за консенсусом Глобального альянсу щодо поліпшення результатів та настанов AAD і EDF з огляду на їхню антибіотикорезистентність [26, 31]. Існує кореляція між появою резистентних *S. acnes* та використанням антибіотиків. Стійкість *S. acnes* до антибіотиків може проявлятися зниженою відповіддю чи її відсутністю або рецидивом. Глобальний

альянс розробив низку рекомендацій щодо застосування антибіотиків для лікування акне [31]. Через 12 тиж від початку проведення місцевої монотерапії кліндаміцином відзначають розвиток резистентності мікрофлори шкіри до антибіотиків, тому препарат доцільно призначати в комбінації з протимікробним засобом (ретиноїд, бензоїлу пероксид, азелаїнова кислота) [10, 35]. Результати досліджень довели, що поєднання кліндаміцину з бензоїлу пероксидом або ретиноїдом для місцевого застосування не тільки значно зменшувало загальну кількість *S. acnes* на шкірі, але й знижувало резистентність *S. acnes* до еритромицину та кліндаміцину [18].

Спільна дія різних компонентів дає можливість досягти клінічної ефективності у коротші терміни, ніж за використання їх ізольовано. Доведено, що адапален сприяє більш глибокому проникненню антибіотика у фолікулярний апарат [4]. У рандомізованих клінічних випробуваннях та дослідженнях продемонстровано кращу ефективність комбінації адапалену з кліндаміцином порівняно з монотерапією чи комбінацією кліндаміцину з бензоїлу пероксидом у пацієнтів з акне легкого і середньотяжкого ступеня тяжкості: до 12-го тижня лікування достовірно зменшувалася загальна кількість, кількість запальних та незапальних акне, знижувалась частота побічних ефектів [28, 34].

Більшість авторів вважають, що комбінація топічних ретиноїдів з топічними антибіотиками охоплює як мінімум три патогенетичних фактори: комедогенез, посилену колонізацію мікроорганізмів та запалення [17, 35].

Терапія засобами

«Дерива», «Дерива С» і «Дерива С MS»

Однією з ефективних синергічних комбінацій фіксованих доз зі сприятливим профілем безпеки є поєднання топічного ретиноїду (адапален) та антимікробного агента (кліндаміцин) у стабільній та зручній для застосування формі. Існування протягом майже 15 років на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратів у формі гелю «Дерива» (адапален 0,1 %), «Дерива С» (адапален 0,1 % та кліндаміцину фосфат 10 мг) і «Дерива С MS» (адапален мікронізований 0,1 % у мікросферах та кліндаміцину фосфат 10 мг) виробництва компанії Glenmark Pharmaceuticals Ltd. (Індія) відкрило нові можливості у лікуванні пацієнтів з акне.

Доведено високу терапевтичну ефективність поетапного застосування препаратів «Дерива» 0,1 % і «Дерива С» у пацієнтів з акне легкого та середнього ступеня тяжкості [1, 2]. Максимальне зменшення кількості запальних елементів від-

значено через 2—4 тиж від початку лікування, зниження інтенсивності себореї — через 4—8 тиж. При цьому регресу запальних елементів висипу досягнуто у 90—95 % хворих, незапальних — 65—70 % наприкінці застосування гелю «Дерива С» (12 тиж). Надалі рекомендовано наносити водний гель «Дерива» 1 раз на добу щоденно протягом 4—8 тиж (до досягнення терапевтичного ефекту) з продовженням лікування у підтримувальному режимі. Частота побічних ефектів (короткочасне відчуття печіння, поява незначної еритеми та лущення), що не вимагали відміни препаратів, становила 8,3 %.

Порівняння ефективності та переносності препаратів «Дерива С» і «Дерива С MS» встановило їхню подібну клінічну ефективність за терміном регресу запальних елементів, але більш швидку динаміку (на 2—3 тиж), суттєво меншу інтенсивність і частоту подразнення шкіри у 2—3 % хворих. Пацієнти відзначили зменшення блиску і жирності шкіри обличчя через 3—5 тиж від початку лікування, що поліпшило їхню прихильність до проведення зовнішнього лікування. Препарати зручні в застосуванні та гарантують повноцінну терапію завдяки одноразовому нанесенню на добу.

Краща терапевтична ефективність препарату «Дерива С MS» зумовлена застосуванням технології мікросфер — універсального засобу доставки лікарських речовин. Адапален укладено в мікросфери — крихітні полімерні губчасті сферичні частинки з великою пористою поверхнею. Одна частка розміром 25 мкм може мати до 250 000 пор і є величезним резервуаром для лікарського засобу. Мікросфери, виготовлені з біологічно інертних полімерів, не спричиняють простого та алергійного дерматиту, посилюють термічну, фізичну та хімічну стабільність препарату, не зазнають біологічного розпаду. Використання мікросфер для трансдермальної доставки зумовлювало підвищення ефективності та безпеки багатьох лікарських засобів. Контрольоване, повільне вивільнення і точне дозування активного компонента лікарського засобу крізь епідерміс сприяють тому, що препарат залишається локалізованим, проникає в СВФ, майже не надходить до системного кровотоку, що перешкоджає розвитку небажаного системного впливу [16]. Отже, перевагами гелю «Дерива С MS» є підвищення ефективності лікарського засобу, зменшення подразнення шкіри і завдяки цьому збільшення прихильності пацієнтів до лікування.

Дані літератури і власний клінічний досвід дали змогу розробити алгоритм терапії хворих з комедональними, папулопустульозними акне легкого і помірного ступеня тяжкості. За наявності переважно комедональних елементів висипу раціональним є призначення гелю «Дерива» 0,1 % як монотерапії протягом 8—12 тиж. У разі формування запальних (папульозних чи папулопустульозних) акне доцільно призначати гель «Дерива С»/«Дерива С MS». Якщо застосування протягом кількох тижнів сприяє регресу висипань, можливо подальше використання гелю «Дерива» у звичайному режимі. Якщо у пацієнта зберігаються запальні елементи висипу, терапію слід продовжувати гелем «Дерива С»/ «Дерива С MS» (не довше 12 тиж). Хворим переважно з чутливою шкірою, пізніми акне, наявністю в анамнезі алергійних реакцій на зовнішні засоби доцільно призначати гель «Дерива С MS». За досягнення вираженого клінічного ефекту та відсутності свіжих елементів висипу рекомендоване проведення підтримувальної терапії препаратом «Дерива» (водний гель 0,1 %) тривалістю 6—12 міс.

Висновки

1. Топічні ретиноїди окремо чи в комбінації з антимікробними агентами є патогенетично обґрунтованими і найбільш затребуваними ефективними засобами лікування пацієнтів з незапальними і запальними формами акне. Пріоритетним серед топічних ретиноїдів є адапален, що має доказову ефективність, найкращу шкірну переносність, забезпечує найвищий потенціал прихильності пацієнта до терапії.

2. Наявність інноваційних технологій доставки активних речовин сприяє розширенню арсеналу топічних засобів для лікування пацієнтів з акне. Фіксована комбінація мікросферного адапалену та кліндаміцину має більш сприятливий профіль безпеки/переносності, поліпшує оптимальне дотримання режиму призначення, може бути кращим терапевтичним варіантом у лікуванні пацієнтів з акне.

3. Місцеві засоби «Дерива» (водний гель) і «Дерива С»/«Дерива С MS» (гель) є препаратами вибору в практиці дерматолога при складанні програми лікування пацієнтів з акне.

4. Важливим аспектом лікування є дотримання контролю над акне. Найбільш вивченим топічним ретиноїдом для проведення підтримувальної терапії пацієнтів з акне на сьогодні визнано адапален.

*Стаття вийшла за підтримки компанії
«Гленмарк Фармасьютикалз Лтд»*

Список літератури

1. Болотная ЛА. Использование синтетических ретиноидов нового поколения для наружного лечения акне. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2014;2(53):102-110.
2. Корольова ЖВ, Калюжна ЛД, Ліщишина ОМ та ін. Акне. Клінічна настанова, заснована на доказах. ДЕЦ МОЗ України. Київ, 2017. 101 с.
3. Кутасевич ЯФ, Олейник ІА. Оценка терапевтической эффективности и переносимости препаратов Дерива и Дерива С в лечении угревой болезни. Дерматология та венерология. 2014;4(66):81-91.
4. Ali S, Rawat N, Alam M, et al. A Review on a third generation retinoidal agent: adapalene. Int J Pharma Chem Res. 2016;2(1):14-24. <https://www.ijpacr.com/files/19-01-16/033519012016.pdf>.
5. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, et al. Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin. G Ital Dermatol Venereol. 2017;152(1):13-17. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05201-9.
6. Bulinckx A, Dachelet C, Leroy A, et al. Contact dermatitis to the combination gel of adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide (BPO) 2.5 %. Eur J Dermatol. 2012;22:139-140. doi: 10.1684/ejd.2011.1578.
7. Chen H, Zhang TC, Yin XL, et al. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Brit J Dermat. 2022;186(4):673-683. doi: 10.1111/bjd.20882.
8. Chlebus E, Serafin M, Chlebus M. Is maintenance treatment in adult acne important? Benefits from maintenance therapy with adapalene, and low doses of alpha and beta hydroxy acids. J Dermatol Treat. 2018. doi: 10.1080/09546634.2018.148487.
9. Culp L, Tuchayi SM, Alinia H, Feldman SR. Tolerability of topical retinoids: are there clinically meaningful differences among topical retinoids? J Cutan Med Surg. 2015;19:530-8. doi: 10.1177/1203475415591117.
10. Del Rosso JQ, Schmidt NF. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. Cutis. 2010;85(1):15-24. PMID: 20184207.
11. Dosik JS, Homer K, Arsonnaud S. Cumulative irritation potential of adapalene 0.1 % cream and gel compared with tretinoin microsphere 0.04 % and 0.1 %. Cutis. 2005;75(4):238-243. PMID: 15916222.
12. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. Am J Clin Dermatol. 2020;21(S1):18-24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1.
13. Dressler C, Rosumeck S, Nast A. How much do we know about maintaining treatment response after successful acne therapy? Systematic review on the efficacy and safety of acne maintenance therapy. Dermatol. 2016;232:371-380. doi: 10.1159/000446069.
14. Ferreira R, Napoli J, Enver T, Bernardino L. Advances and challenges in retinoid delivery systems in regenerative and therapeutic medicine. Nat Commun. 2020;11:4265. doi: 10.1038/s41467-020-18042-2.
15. Foti K, Romita P, Borgi A, et al. Contact dermatitis to topical acne drugs: a review of the literature. Dermatol Ther. 2015;28:323-329. doi: 10.1111/dth.12282.
16. Ganesh A, Chandran S, Aparna P, et al. Microsponge – a novel drug delivery system: an overview. Indo Am J P Sci. 2018;05(5):4823-483. doi: 10.5281/zenodo.1283408.
17. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. JEADV. 2016;30:1480-1490. doi: 10.1111/jdv.13675.
18. Jackson JM, Fu JJ, Almekinder JL. A randomized, investigator blinded trial to assess the antimicrobial efficacy of a benzoyl peroxide 5%/clindamycin phosphate 1% gel compared with a clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2010;9:131-6. PMID: 20214175.
19. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. Brit J Dermatol. 2014;170:557-564. doi: 10.1111/bjd.12706.
20. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. J Dermatol Treat. 2017;28:684-96. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349.
21. Kirckik L. Advances in the understanding of the pathogenesis of inflammatory acne. J Drugs Dermatol. 2016;15(1 Suppl.1):S7-10. PMID: 26741394.
22. Kolli SS, Pecone D, Pona A, et al. Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review. Am J Clin Dermatol. 2019;30:345-365. doi: 10.1007/s40257-019-00423-z.
23. Leung AKC, Barankin B, Lam JM, et al. Dermatology: how to manage acne vulgaris. Drugs Context. 2021;10:2021-8-6. doi: 10.7573/dic.2021-8-6.
24. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why topical retinoids are mainstay of therapy for acne. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7:293-304. doi: 10.1007/s13555-017-0185-2.
25. Mayranzeouli I, Daly CY, Welton NJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. Br J Dermatol. 2022;187(5):639-649. doi: 10.1111/bjd.21739.
26. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(8):1261-8. doi: 10.1111/jdv.13776.
27. Sato T, Akimoto N, Kitamura K, et al. Adapalene suppresses sebum accumulation via the inhibition of triacylglycerol biosynthesis and perilipin expression in differentiated hamster sebocytes in vitro. J Dermatol Sci. 2013;70:204-10. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.003.
28. Shwetha H, Geetha A, Revathi TN. A Comparative study of efficacy and safety of combination of topical 1% clindamycin and 0.1% adapalene with 1% clindamycin and 2.5% benzoyl peroxide in mild to moderate acne in a tertiary care hospital. J Chem Pharm Res. 2014;6:736-41. <https://www.jocpr.com/articles/a-comparative-study-of-efficacy-and-safety-of-combination-of-topical-1-clindamycin-and-01-adapalene-with-1-clindamycin-a.pdf>.
29. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne Vulgaris. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29083670.
30. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current concepts in acne pathogenesis: pathways to inflammation. Semin Cutan Med Surg. 2018;37(3S):S60-S62. PMID: 30192343.
31. 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. J Am Acad Dermatol. 2018;78 (2 Suppl 1):S1-S23e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
32. Thielitz A, Helmdach M, Röpke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. Br J Dermatol. 2001;145(11):19-27. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04276.x.
33. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2163-2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
34. Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol. 2003;49(3 Suppl):211-217. doi: 10.1067/s0190-9622(03)01152-6.
35. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945-73.e33 doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
36. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. Adv Dermatol Allergol. 2019;XXXVI(4):392-397. doi: 10.5114/ada.2019.87443.

L.A. Bolotna

Kharkiv National Medical University

Topical retinoids: role and place in acne therapy

Retinoids are derivatives of vitamin A that have a pleiotropic (multiple) effect on cell differentiation, proliferation, and apoptosis. Topical retinoids alone or in combination with other agents have been used in the topical treatment of acne for more than half a century. The biological effects of retinoids are mediated and regulated by cytosolic binding proteins and nuclear receptors of retinoic acid and retinoid X-receptor. At the same time, the expression of cellular proteins changes, which affects numerous pathways involved in the pathogenesis of acne – a chronic inflammatory disease of the sebaceous hair follicle. Retinoids have evolved from first-generation drugs such as tretinoin and isotretinoin through chemical modifications, which led to the creation of second-generation (etretinate and acitretin for the treatment of psoriasis), third-generation (adapalene and tazarotene) and recently fourth-generation (triphartene) products.

Topical retinoids are central to the treatment of patients with acne, being the first-line treatment for mostly comedonal acne, and in combination with antimicrobial agents – for mostly mild to moderate papulopustular acne. The advantages of adapalene 0.1 % gel and its combination with an antimicrobial agent (clindamycin 1 %) in topical treatment, the importance of modern technologies for the delivery of active substances in retinoids are presented. Adapalene and fixed combinations of anti-acne agents have gained leading role not only in initial (induction) but also in maintenance treatment due to rapid onset and long duration of action, favorable safety/tolerability profile.

Attention was paid to the effectiveness and good tolerability of the drugs *Deriva* (adapalene 0.1 % gel), *Deriva C* (adapalene 0.1 % and clindamycin phosphate 1 %), *Deriva C MS* (adapalene micronized 0.1 % in microspheres and clindamycin phosphate 1 %), available today for the treatment of acne. Quick action and better tolerability of *Deriva C MS* gel improves patient adherence to therapy.

Keywords: topical retinoids, acne, topical treatment, adapalene, clindamycin, microsphere technology, *Deriva* (water gel), *Deriva C* and *Deriva C MS* (gels). □

Стаття надійшла до редакції / *Received* 08.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 11.03.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:34-42. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-34.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:34-42. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-34>.

Дані про автора / *Author's informations*

Болотна Людмила Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

<https://orcid.org/0000-0002-7357-5652>

61022, Харків, просп. Науки, 4

E-mail: l.a.bolotna@gmail.com

Н.Ю. Резніченко, М.П. Красько, Ю.Г. Резніченко
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Онїхомікоз: сучасні стратегії терапії (досягнення, проблеми, перспективи)

Мета роботи — вивчити ефективність та безпеку застосування препарату «Натубіотин» у лікуванні хворих на онїхомікоз.

Матеріали та методи. До дослідження було включено 198 осіб, з них у 136 діагностовано онїхомікоз. Залежно від методу лікування хворих на онїхомікоз розділили на дві групи: основну, що складалася з групи порівняння (71 пацієнт), в якій проводили стандартну терапію, і дослідну (65 осіб), в якій додатково до стандартної терапії отримували «Натубіотин» у дозі 5 мг один раз на добу протягом 6 міс. До контрольної групи включено 62 особи без ознак онїхомікозу. Для оцінки ступеня тяжкості онїхомікозу використовували індекс *Onychomycosis Severity Index (OSI)*, який включав площу ураження, локалізацію патологічного процесу відносно матриксу, наявність дерматофітоми або піднігтьового гіперкератозу. Для оцінки ефективності лікування онїхомікозу послуговувались бальною оцінкою тяжкості захворювання за Я.Ф. Кутасевич і Т.В. Зіміною. З метою оцінки якості життя застосовували Дерматологічний індекс якості життя (українська версія — *Dermatology Life Quality Index, DLQI*). Стан мікроциркуляції шкіри вивчали за допомогою біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа ураженого пальця. Визначали ріст та масу тіла пацієнтів, індекс маси тіла, рівень артеріального тиску. Досліджували концентрації холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів і глюкози.

Результати та обговорення. Додаткове включення «Натубіотину» до схеми лікування хворих на онїхомікоз протягом 6 міс дало змогу отримати статистично достовірно кращі результати за бальною оцінкою форми ураження нігтьових пластинок, кількістю уражених нігтів, площею ураженого нігтя, середніми значеннями *OSI* порівняно з показниками за проведення стандартної терапії. Застосування «Натубіотину» в комплексній терапії хворих на онїхомікоз достовірно позитивно вплинуло на якість їхнього життя: у 68,3 % пацієнтів дослідної групи *DLQI* був менше 5 балів, тоді як у групі порівняння такі його значення мали лише 48,6 % хворих. Через 6 міс від початку лікування у пацієнтів дослідної групи на відміну від осіб групи стандартної терапії була статистично достовірно нижча концентрація холестерину, тригліцеридів і глюкози та вищим вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності, що свідчить про позитивний вплив «Натубіотину» на ліпідний обмін та рівень глюкози. Протягом 6-місячного курсу лікування у пацієнтів дослідної групи кількість функціонуючих капілярів на 1 мм³ збільшилась на 46 %, частота порушень мікроциркуляції знизилась на 28 %, судинних порушень — на 19 %, внутрішньосудинних змін — на 35 %.

Висновки. Для оцінки ефективності лікування онїхомікозу доцільно використовувати бальну оцінку тяжкості захворювання за Я.Ф. Кутасевич і Т.В. Зіміною та *OSI*. Застосування «Натубіотину» протягом 6 міс у хворих на онїхомікоз показало суттєве поліпшення клінічної картини, зокрема суттєве — щодо ураження нігтьових пластинок, кількості уражених нігтів, площі ураженого нігтя, наявності супутнього мікозу шкіри та піднігтьових змін. Завдяки застосуванню «Натубіотину» суттєво покращилась якість життя пацієнтів. Через 6 міс у більшості пацієнтів дослідної групи *DLQI* був менше 5 балів, що вказує на незначний вплив захворювання на якість їхнього життя після проведеної терапії з включенням «Натубіотину». Включення «Натубіотину» до курсу терапії протягом 6 міс сприяло достовірному зниженню частоти порушень мікроциркуляції нігтьового ложа, збільшенню кількості функціонуючих капілярів на 1 мм³, зменшенню відсотка наявних порушень мікроциркуляції, судинних порушень, внутрішньосудинних змін. Результати дослідження дають підстави рекомендувати застосування в практичній роботі «Натубіотину» для лікування хворих на онїхомікоз.

Ключові слова

Онїхомікоз, вітамінотерапія, біотин.

На сьогодні проблему вдосконалення медичної допомоги пацієнтам із захворюваннями шкіри та її придатків визнано однією з найбільш важливих, що зумовлено їхнім високим рівнем, постійним зростанням захворюваності, хронічним

перебігом, недостатньо ефективною базовою терапією та зниженням якості життя хворих. Вона має не лише медичне, але й соціальне значення.

Одним з найбільш поширених патологічних станів у дерматології є онїхомікоз — мікотичне

ураження нігтьових пластинок стоп і кистей, зумовлене дерматофітами, грибами роду *Candida* та пліснявими грибами. Частота оніхомікозу в популяції серед різних вікових груп населення коливається від 5 до 30 %. Захворювання виникає переважно в осіб похилого та старечого віку [29, 30].

Останнім часом досягнуто певних успіхів у лікуванні хворих на оніхомікоз, що дало змогу значно поліпшити якість їхнього життя. Разом з тим пізнє звернення, несвоєчасне виявлення патології, сімейний анамнез захворювання, його контагіозність, тривалість терапії та частота рецидивування підтверджують актуальність проблеми оніхомікозу та спонукають до пошуку нових методів його терапії.

Відомо, що оніхомікоз є інфекційним захворюванням, яке може виявлятися не лише косметичним дефектом нігтьових пластинок, але й спричиняти значний дискомфорт у пацієнтів, що вимагає проведення своєчасної та адекватної етіопатогенетичної терапії [2].

Тяжкість оніхомікозу часто пов'язана з наявністю супутньої патології, такої як цукровий діабет, ожиріння, травми нігтів, захворювання периферійних судин, імунодефіцитні стани, а також із тривалим лікуванням антибіотиками, кортикостероїдами тощо [22].

Переважає більшість пацієнтів з оніхомікозом є особами похилого або старечого віку з різною супутньою патологією, зокрема периферичного кровообігу, органів травлення, ендокринної системи, опорно-рухового апарату, обмінними порушеннями, що потребує застосування великої кількості лікарських препаратів і значно обмежує можливість призначення системних антимікотичних засобів [23].

У літературі протягом останніх років наводяться результати проведених численних досліджень оніхомікозу. В розвитку патології нігтів велику увагу приділяють ролі метаболічного синдрому [1, 8, 27].

Деякі дослідники акцентують увагу на виявлених патогенетичних ланках оніхомікозу, зокрема порушеннях мікроциркуляції дистальних фаланг, що свідчить про наявність судинної патології та є підставою для призначення судинної та протизапальної терапії задля поліпшення загального стану та досягнення ремісії у коротші терміни [6, 9].

На сьогодні питання терапії оніхомікозу остаточно не вирішене, що обґрунтовує доцільність проведення аналізу літературних джерел та визначення оптимальних лікувальних алгоритмів у цих хворих.

Низка авторів [17, 18, 21, 32] запропонували нові підходи до терапії хворих на оніхомікоз з

урахуванням патогенетичних змін і наголосили на важливості застосування диференційованих методів лікування за різних клінічних форм захворювання. Варто використовувати індивідуалізовані підходи до терапії залежно від бальної оцінки тяжкості оніхомікозу, що ґрунтуються на клінічних та анамнестичних даних і у міру зростання тяжкості захворювання передбачають більш потужне лікування — від топічної терапії, системного лікування до хірургічного втручання [3, 20].

За легкої форми захворювання рекомендовано застосовувати лише місцеву терапію, за помірної тяжкості — системну (за умов відсутності протипоказань до її проведення). Вважаємо, що натеper найкращим методом лікування оніхомікозів середнього та тяжкого ступеня є комбінована терапія, що передбачає поєднання топічних і системних методів лікування. Патогенетично обґрунтовані нові підходи до лікування оніхомікозу дали можливість поліпшити ефективність терапії хворих з цією патологією [21, 24, 31].

Разом з тим висока частота та тривалість захворювання вимагають подальшого вивчення етіології, патогенезу та клінічних особливостей оніхомікозу з метою оптимізації тактики ведення пацієнтів і вибору обґрунтованої терапії [24, 25, 28, 29].

Важливою причиною виникнення та хронізації дерматологічної патології, зокрема оніхомікозу, є вітамінна недостатність [8]. Вітаміни відіграють роль екзогенних регуляторів фізіологічних і метаболічних процесів, необхідних для нормальної діяльності нервової та травної систем, залоз внутрішньої секреції, здорового стану шкіри, профілактики старіння як шкірних покривів, так і організму загалом, оскільки вони беруть участь у забезпеченні імунної відповіді та формуванні антиоксидантного потенціалу [10, 12, 13]. У розвитку дерматологічної патології велике значення має дефіцит біотину, який може виникнути внаслідок дії багатьох чинників і виявлятися різними симптомами (наприклад, випадінням волосся чи дерматитом) [16].

Неповноцінний раціон, певні дієтичні обмеження, вживання сирих яєчних білків і продуктів з консервантами негативно позначаються на рівні біотину. Його недостатня кількість в організмі людини виникає у разі порушення обміну чи засвоєння через наявність супутніх соматичних захворювань, передусім патології травної системи (атрофічні процеси в слизовій оболонці шлунка та тонкого кишечника, дисбактеріоз). Застосування лікарських препаратів, що перешкоджають засвоєнню чи обміну біотину, зловживання алкоголем, вроджений чи набутий дефіцит біотинідази або карбоксилази можуть призводити до дефіциту біотину [16]. Недостатність біотину може

бути зумовлена генетичними вадами його продукції, похилим віком, періодом вагітності, менопаузою та іншими станами.

Біотин (вітамін Н, вітамін В₇) — водорозчинний вітамін групи В, життєво важливий для розвитку та росту клітин [5]. Він діє як кофактор ферментів, що беруть участь у реакціях карбоксилювання біотинзалежних карбоксилаз, справляє інсуліноподібну дію, впливає на процеси глікоконнеогенезу завдяки участі в синтезі глікокінази і тим самим сприяє стабілізації вмісту глюкози в крові, покращує функціонування нервової системи. Окрім того, біотин відіграє важливу роль у ліпогенезі, біотрансформації пропіонатів, синтезі жирних кислот, розщепленні лейцину та підтримці метаболічного гомеостазу, оскільки бере участь у метаболізмі жирних кислот і катаболізмі амінокислот, є синергістом інших вітамінів групи В, фолієвої та пантотенової кислот, ціанкобаламіну [5].

З біологічною дією біотину та його недостатністю пов'язана низка захворювань, а деякі з них спричинені дефіцитом ферментів, що беруть участь у його метаболізмі. Існують наукові погляди, що біотин може брати участь у регуляції транскрипції або експресії різних білків, оскільки не всі розлади можна пояснити класичною роллю вітаміну в клітинному метаболізмі [16]. Біотинілювання гістонів і запуск сигнальних каскадів трансдукції запропоновані як механізми, що лежать в основі цих неklasичних виявів дефіциту біотину.

Дефіцит біотину клінічно супроводжується прискореним випадінням волосся, емоційною лабільністю та тривожністю, схильністю до депресивних станів. Разом з тим існує генетично зумовлена ензимопатія, асоційована з біотином, — множинний карбоксилазний дефіцит, що характеризується як дерматологічними (сухість шкіри, себорейний дерматит, прогресування псоріазу, загострення екземи, мікотичні інфекції, резистентні до лікування, ламкість нігтьових пластинок, алопеція), так і загальносоматичними проявами (депресія, апатія, сонливість, гіперестезія й парестезія, нудота, підвищення рівня холестерину й глюкози в крові, анемія, затримка росту у дітей). Важливою підставою для пильної уваги в дерматологічній практиці до біотину є прискорення старіння організму за його дефіциту, що є наслідком оксидантного пошкодження мітохондрій [14].

Основним механізмом виникнення цих змін є пригнічення біосинтезу гему в мітохондріях, яке призводить до кисневої недостатності та їхнього пошкодження, що своєю чергою спричиняє пошкодження ДНК [12].

Біотин — надзвичайно важливий вітамін для прискорення росту нігтьових пластинок. Він бере участь у створенні кератину, необхідного для побудови матриксу нігтьової пластинки, сприяє поліпшенню структури нігтів, пришвидшує їхній ріст майже у 2,3 рази [4]. Часте ураження повільно відростаючих нігтів на стопах у хворих на оніхомікоз, виражений гіперкератоз, наявність супутньої патології, тривалість захворювання, резистентність до топічної та системної терапії зумовлюють необхідність пошуку патогенетичного лікування для прискорення росту нігтів [4]. Саме тому застосування біотину в складі комплексної терапії оніхомікозу є перспективним напрямом лікування захворювання.

Усе зазначене свідчить, що профілактика дефіциту біотину вкрай важлива не тільки для збереження здоров'я населення, але й для профілактики та лікування дерматологічних захворювань, зокрема оніхомікозів [14].

На сьогодні існує багато різних вітамінних препаратів, що призначають у складі комплексної терапії оніхомікозу, але найбільш ефективним за швидкістю дії та безпекою визнано «Натубіотин», діючою речовиною якого є біотин у дозі 5 або 10 мг. Ефективність препарату пов'язана з поліпшенням засвоєння тканинами іонів бікарбонату, активізацією реакції карбоксилювання у складі ферментів, дією як коферменту карбоксилаз, інсуліноподібними властивостями. Окрім того, він позитивно впливає на функціонування печінки, зменшуючи експресію печінкової фосфоенілпіруват-карбооксикінази, знижує вміст загального холестерину й β-ліпопротеїнів, рівень піровиноградної кислоти, запобігає розвитку ацидозу. «Натубіотин» поліпшує обмін речовин, усуває дрібні зморшки, сухість та лущення шкіри, запобігає передчасному посивінню, випадінню й ламкості волосся та нігтьових пластинок, прискорює ріст волосся та нігтів. Слід зазначити, що «Натубіотин» нормалізує функціональний стан нервової системи, поліпшує трофіку тканин, стимулює репаративно-відновні процеси організму і тим самим уповільнює його старіння.

Наведені дані свідчать, що біотин відіграє важливу роль у профілактиці дерматологічної патології й естетичних змін шкіри та її додатків, що і стало обґрунтуванням для його застосування у нашому дослідженні.

Відомо, що всмоктування вільного біотину за використання «Натубіотину» починається вже у верхній частині тонкої кишки у незміненому вигляді, головним чином шляхом дифузії [15]. Результати нещодавно проведених досліджень підкреслюють активний транспортний механізм, який діє за допомогою комплексу «біотин — Na⁺»,

що діє як переносник. Ступінь зв'язування біотину з білками плазми крові становить 80 % і свідчить про його високу біодоступність. «Натубіотин» здійснює терапевтичний вплив безпосередньо в шкірі, матриксі нігтя та волосяній цибулині.

Усе це дає змогу дійти висновку, що ризик виникнення побічних ефектів під час застосування біотину є мінімальним [11].

Надлишок біотину виводиться з організму із сечею, що забезпечує відсутність побічних дій у разі передозування «Натубіотину». Препарат не містить барвників класу Е та не впливає на апетит, що дає можливість призначати його одночасно з іншими лікарськими засобами, зокрема з полівітамінами (окрім протисудомних препаратів, які можуть сприяти зниженню рівня біотину в крові).

Отже, зазначене вище свідчить, що пріоритетним напрямом у лікуванні хворих на оніхомікоз має бути вибір оптимальної терапевтичної тактики. На сьогодні це питання остаточно не вирішене, що обґрунтовує актуальність проведення дослідження за участі таких хворих. Саме це спонукало нас до вивчення альтернативних методів лікування хворих на оніхомікоз.

Мета роботи — вивчити ефективність та безпеку застосування «Натубіотину» в лікуванні хворих на оніхомікоз.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 136 хворих на оніхомікоз (основна група), з них 67 чоловіків і 69 жінок, віком від 32 до 73 років, при цьому переважали особи віком 45–65 років. До контрольної групи включено 62 особи (30 чоловіків та 32 жінки) аналогічного віку без ознак оніхомікозу.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики при лікувальному закладі.

Основні критерії включення пацієнтів у дослідження:

- наявність клінічних проявів оніхомікозу;
- мікробіологічне підтвердження мікотичної інфекції нігтьових пластинок;
- відсутність виявів шкірних захворювань (контрольна група);
- підписана пацієнтом інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність інших дерматологічних захворювань;
- відмова від участі або передбачувана гіперчутливість до біотину;
- наявність тяжких супутніх захворювань та психічних хвороб;
- відсутність комплаєнсу в застосуванні препаратів з боку пацієнта.

Хворих на оніхомікоз було розділено на 2 групи, ідентичними за віком, статтю, поширеністю та тяжкістю патологічного процесу: групу порівняння — 71 пацієнт (35 чоловіків та 36 жінок), яким проводили стандартну терапію, що включала застосування системних і топічних антимікотичних препаратів; дослідну групу — 65 хворих (32 чоловіки та 33 жінки), які додатково до стандартної терапії отримували «Натубіотин» у дозі 5 мг на добу перорально протягом 6 міс.

Усіх пацієнтів було обстежено згідно з чинними стандартами, що включали клінічні, біохімічні, інструментальні та мікробіологічні методи.

Для діагностики оніхомікозу важливим є виділення інформативних показників, які б характеризували патологічний процес та об'єктивно оцінювали ефективність проведеної терапії. Для оцінки ступеня тяжкості оніхомікозу ми послуговувались індексом *Onychomycosis Severity Index (OSI)*, який включав площу ураження, локалізацію патологічного процесу відносно матриксу, наявність дерматофітоми або піднігтьового гіперкератозу. *OSI* розраховували за формулою: бали за площу залучення множили на бали за близькість ураження до матриксу і додавали 10 балів за наявності дерматофітоми або піднігтьового гіперкератозу розміром понад 2 мм. Сума балів від 1 до 5 свідчить про легку форму оніхомікозу; 6–15 — помірної тяжкості, 15–35 — тяжку [28].

Окрім того, після аналізу пропозицій щодо оцінки тяжкості оніхомікозу інших авторів нашу увагу привернула оцінка, запропонована Я.Ф. Кутасевич і Т.В. Зіміною [3]. За їхніми даними, вибираючи схему лікування, потрібно врахувати й оцінити за чотирибальною системою такі критерії: форма ураження нігтьових пластинок (дистально-латеральна — 1 бал, піднігтьова біла — 2 бали, проксимальна — 3 бали, тотально-дистрофічна — 4 бали); кількість уражених нігтів (1–3 — 1 бал, 4–5 — 2 бали, 6–10 — 3 бали, понад 10 — 4 бали); тривалість захворювання (до 1 року — 1 бал, 1–3 роки — 2 бали, 4–5 років — 3 бали, більш як 5 років — 4 бали); площа ураженого (найбільше ураження нігтьової пластинки) нігтя (менше половини нігтя — 1 бал, половина нігтя — 2 бали, більше половини нігтя — 3 бали, тотальне ураження із залученням матриксу — 4 бали); наявність супутнього мікозу шкіри (обмежений мікоз — 1 бал, поширений мікоз — 2 бали); рецидив захворювання і попередня терапія (вперше виявлене захворювання — 1 бал, рецидив захворювання — 2 бали); піднігтьові зміни (гіперкератоз чи оніхолізіс) (за наявності — 4 бали).

За сумарною кількістю балів автори методики пропонують розділити пацієнтів з оніхомікозом

на такі клінічні групи: від 5 до 9 балів — легка форма; від 10 до 15 балів — помірної тяжкості; від 16 до 20 балів — середньої тяжкості; понад 20 балів — тяжка форма.

Ми проаналізували можливість використання OSI та бальної оцінки тяжкості оніхомікозу за Я.Ф. Кутасевич і Т.В. Зіміною [3] для динамічної оцінки стану хворих на оніхомікоз упродовж лікування.

Для оцінки ступеня вірогідного негативного впливу оніхомікозу на різні аспекти життя пацієнта в динаміці лікування було використано Дерматологічний індекс якості життя (українська версія — Dermatology Life Quality Index, DLQI) [7].

Якість життя пацієнта характеризували в цілому як критерій оцінки ефективності проведеного лікування оніхомікозу. Цифровий показник, отриманий на підставі аналізу відповідей пацієнта, відображає рівень негативного впливу захворювання на якість життя. DLQI розраховують шляхом підсумовування балів кожного з 10 запитань, котрі респондент оцінює за шкалою від 0 до 3 балів: 3 — дуже сильно; 2 — достатньо сильно; 1 — незначно; 0 — ні. Результат може варіювати від 0 до 30 балів. У разі значення 0–1 бал оніхомікоз не впливає на життя; 2–5 — має незначний вплив; 6–10 — чинить помірний вплив; 11–20 — дуже сильно впливає; 21–30 балів — чинить надзвичайно сильний вплив на якість життя пацієнта.

Стан мікроциркуляції шкіри визначали за допомогою біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа ураженого пальця, яку проводили за допомогою мікроскопа біологічного МБР-1. Під час дослідження визначали кількість функціонуючих капілярів на 1 мм² і наявність порушень мікроциркуляції (судинних, внутрішньосудинних і позасудинних).

Враховуючи суттєве значення порушення обміну речовин, насамперед ліпідного обміну, рівня глюкози в крові, ожиріння та метаболічного синдрому на розвиток оніхомікозу, це питання було вивчено в групах спостереження. Діагноз метаболічного синдрому ґрунтується на наявності не менше трьох критеріїв, таких як ожиріння, зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності, підвищення рівня артеріального тиску, концентрації тригліцеридів і глюкози в плазмі крові. Аналіз літератури показав, що цільові рівні критеріїв згідно з рекомендаціями різних авторів широко обговорюються, але дещо різняться [1, 19]. Тому для оцінки впливу «Натубіотину» на обмін речовин хворих на оніхомікоз у процесі лікування було визначено та проаналізовано: ріст та масу тіла, індекс маси тіла, рівень артеріаль-

ного тиску, а також біохімічні показники холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів і глюкози.

Ефективність лікування оцінювали через 3 та 6 міс від його початку.

Отримані результати оброблені статистично за допомогою стандартних комп'ютерних програм із застосуванням парного критерію Стюдента з розрахунком середньої арифметичної (M) та стандартної помилки середньої арифметичної (m) або критерію Вілкоксона залежно від нормальності розподілу різниць. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіра–Уїлка за рівня значущості 0,01. При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіра–Уїлка, рівень значущості брали рівним 0,05 — різницю між даними вважали достовірною за $p < 0,05$. Для визначення структурних зв'язків використовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнтів парної кореляції — r.

Результати та обговорення

Аналіз клінічних даних показав, що середнє значення суми балів оцінки тяжкості захворювання за Я.Ф. Кутасевич і Т.В. Зіміною [3] становило $16,1 \pm 1,2$ (табл. 1), що відповідає середній тяжкості захворювання. Це значення перебуває на межі з помірною тяжкістю захворювання. У 53 % обстежених як дослідної групи, так і групи порівняння визначено середній ступінь захворювання, у 47 % — помірний. Максимальні значення мала площа ураженого нігтя, мінімальні — піднігтьові зміни.

Заслужують на увагу результати аналізу тяжкості оніхомікозу за OSI (див. табл. 1), протягом якого встановлено, що у 54 % пацієнтів як дослідної групи, так і групи порівняння було тяжке ураження, у 46 % — помірної тяжкості, а середнє значення індексу відповідало тяжкому ураженню. Аналіз індивідуальної оцінки тяжкості захворювання показав високу інформативність запропонованих методик [3].

У пацієнтів групи порівняння упродовж стандартного лікування клінічна картина суттєво покращувалася, що знаходило своє відображення і в оцінці балів за двома методиками, що аналізували. Тяжкість захворювання через 3 та 6 міс оцінювали як помірну. Краща клінічна картина і відповідно бальна оцінка була через 6 міс. Більшу різницю цифрових значень протягом лікування відзначено за OSI (див. табл. 1), що пояснюється наявністю в оцінці за Я.Ф. Кутасевич і Т.В. Зіміною критеріїв, які не змінюються протягом 6-місячного періоду (тривалість та рецидив захворювання і попередня терапія). Це вказує на те, що

Таблиця 1. Бальна оцінка ступеня тяжкості оніхомікозу у хворих до та після лікування (M ± m), бали

Показник	Хворі на оніхомікоз				
	До лікування	Після 3-місячного курсу		Після 6-місячного курсу	
		Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»	Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»
Форма ураження нігтьових пластинок	2,9 ± 0,3	1,8 ± 0,2*	1,2 ± 0,1*#	0,9 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*#
Кількість уражених нігтів	2,6 ± 0,3	1,9 ± 0,2	1,3 ± 0,1*#	1,2 ± 0,2*	0,6 ± 0,1*#
Тривалість захворювання	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,2
Площа ураженого нігтя	3,2 ± 0,3	2,2 ± 0,2*	1,5 ± 0,2*#	1,3 ± 0,2*	0,8 ± 0,1*#
Наявність супутнього мікозу шкіри	1,5 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1*	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1*
Рецидив захворювання і попередня терапія	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1
Піднігтьові зміни	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*
Середні значення суми балів за Я.Ф. Кутасевич і Т.В. Зіміною	16,1 ± 1,2	12,7 ± 1,0*	10,4 ± 1,1*	9,6 ± 0,9*	7,6 ± 0,8*
Середні значення OSI	15,64 ± 1,6	10,5 ± 1,1*	9,2 ± 1,0*	7,5 ± 0,8*	4,8 ± 0,5*#

Примітка. *Достовірна різниця (p < 0,05) до та після лікування; #Достовірна різниця (p < 0,05) після лікування певної тривалості між групами з різними схемами лікування.

для поліпшення саме динамічної оцінки тяжкості оніхомікозу необхідно модифікувати запропоновану Я.Ф. Кутасевич і Т.Ф. Зіміною [3] методику, виключивши ці два показники з динамічної оцінки, що дасть можливість використовувати методику динамічної оцінки тяжкості оніхомікозу нарівні з OSI.

Під час дослідження ми оцінювали безпеку та ефективність «Натубіотину». Всі хворі, які застосовували препарат, відзначали його хорошу переносність, при цьому небажаних явищ (алергійних чи токсичних реакцій тощо) не було. Не встановлено також жодного випадку погіршення перебігу оніхомікозу, негативних змін гематологічних і біохімічних показників.

Через 3 міс від початку лікування було проведено клінічну оцінку результатів лікування хворих на оніхомікоз (див. табл. 1). Клінічна картина протягом 3-місячного лікування суттєво поліпшилася. Це знайшло відображення у формі ураження нігтьових пластинок, кількості уражених нігтів, площі ураженого нігтя, наявності супутнього мікозу шкіри, піднігтьових змін, середніх значень суми балів, середнього значення OSI. В групі порівняння протягом перших 3 міс лікування статистично достовірно покращилися показники форми ураження нігтьових пластинок, площа ураженого нігтя, середні значення суми балів, OSI, але показники клінічної картини були кращими у дослідній групі.

Протягом перших 3 міс терапії в дослідній групі, яка додатково отримувала «Натубіотин»,

статистично достовірно покращилися показники форми ураження нігтьових пластинок, кількості уражених нігтів, площі ураженого нігтя, наявності супутнього мікозу шкіри, піднігтьових змін, середніх значень суми балів, середні значення OSI. Отримано також статистично достовірні результати між двома групами через 3 міс лікування за формою ураження нігтьових пластинок, кількістю уражених нігтів і площею ураженого нігтя, що свідчить про позитивний вплив «Натубіотину» на ефективність лікування хворих на оніхомікоз.

Суттєві результати стосовно клінічної картини у хворих на оніхомікоз були отримані через 6 міс від початку лікування, що значно покращилося як порівняно зі станом до лікування, так і через 3 міс від початку лікування (див. табл. 1). Після лікування отримано статистично достовірні дані через 6 міс як у дослідній групі, так і в групі порівняння за формою ураження нігтьових пластинок, кількістю уражених нігтів, площею ураженого нігтя, наявністю супутнього мікозу шкіри, піднігтьових змін, середніх значень суми балів, середніх значень OSI. Разом з тим через 6 міс у групі порівняння залишалася певна кількість клінічних симптомів, що потребувало пошуку додаткових підходів до терапії.

Як видно з табл. 1, показники клінічної картини в дослідній групі через 6 міс від початку лікування були кращими, ніж у групі стандартної терапії. Отримано також статистично достовірні результати між двома групами через 6 міс ліку-

Таблиця 2. Динаміка DLQI у хворих на оніхомікоз у процесі 6-місячного лікування

Показник	Хворі на оніхомікоз				
	До лікування	Після 3-місячного курсу		Після 6-місячного курсу	
		Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»	Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»
Індекс DLQI, бал	10,4 ± 0,56	8,2 ± 0,76*	7,4 ± 0,79*	5,2 ± 0,51*	3,5 ± 0,42**
ΔDLQI, %		23,6 ± 2,7	33,0 ± 3,8#	50,7 ± 4,8	67,5 ± 5,2#
DLQI < 5, %		20,7 ± 4,8	30,4 ± 5,7	48,6 ± 5,9	68,3 ± 5,8#

Примітка. *Достовірна різниця ($p < 0,05$) до та після лікування; # достовірна різниця ($p < 0,05$) після лікування між групами, в яких застосовано різні схеми терапії.

вання за формою ураження нігтьових пластинок, кількістю уражених нігтів, площею ураженого нігтя, середніх значень.

Це дає можливість рекомендувати включення «Натубіотину» до комплексу лікування хворих на оніхомікоз для поліпшення клінічної картини захворювання.

Окрім клінічної картини, оцінювали DLQI після додаткового призначення «Натубіотину» в складі комплексної терапії оніхомікозу через 3 та 6 міс від початку лікування. Як видно з табл. 2, у хворих на оніхомікоз до початку лікування DLQI становив 10,4 бала, це вказує на те, що наявність оніхомікозу помірно впливає на якість життя пацієнта.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність зв'язку між DLQI та оцінкою тяжкості оніхомікозу за середнім значенням суми балів ($r = 0,55$) та OSI ($r = 0,51$), що ще раз підтверджує роль впливу оніхомікозу та його тяжкості на якість життя пацієнтів. Після проведеного лікування у пацієнтів як дослідної групи, так і групи порівняння зменшилася сума балів за DLQI, що свідчить про поліпшення якості їхнього життя порівняно з показником до початку лікування. Слід відзначити, що DLQI був достовірно вищим у хворих після стандартної терапії оніхомікозу порівняно з його значеннями у пацієнтів, які додатково застосовували «Натубіотин». У дослідній групі після проведеного лікування була статистично достовірно більшою різниця ΔDLQI порівняно з показником до лікування. Після 6-місячного курсу лікування у 68,3 % пацієнтів дослідної групи DLQI < 5, що вказує на незначний вплив захворювання на якість їхнього життя після проведеної терапії. В той же час серед пацієнтів групи порівняння лише у 48,6 % DLQI < 5, що було достовірно менше, ніж у дослідній групі. Це свідчить, що додаткове застосування «Натубіотину» в комплексній терапії хворих на оніхомікоз позитивно впливає не лише на клі-

нічну картину захворювання, але й на якість їхнього життя.

Окрім визначення якості життя, заслуговують на увагу і дослідження антропометричних даних: вимірювання росту та маси тіла і визначення рівня артеріального тиску. Так, у хворих на оніхомікоз середній ріст відповідав значенням контрольної групи, а маса тіла, індекс маси тіла, рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску були статистично достовірно вищими (табл. 3).

Встановлено пряму кореляційну залежність між віком пацієнта ($r = 0,48$), індексом маси тіла ($r = 0,39$) і показником систолічного артеріального тиску ($r = 0,53$). Індекс маси тіла та показник артеріального тиску мають важливе значення, оскільки є складовими метаболічного синдрому, який своєю чергою є обтяжуючим фактором перебігу оніхомікозу, особливо у хворих старшого віку.

Наведене вище підтверджує думку про взаємозв'язок ожиріння та артеріальної гіпертензії з розвитком оніхомікозу. Встановлено, що після лікування у хворих на оніхомікоз зменшувалися маса тіла та індекс маси тіла, знижувався рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, проте в групі порівняння ці показники залишалися статистично достовірно вищими, ніж в контрольній групі. Це потребує пошуку нових підходів до зменшення впливу порушень обміну речовин, ожиріння та артеріальної гіпертензії на перебіг оніхомікозу.

Аналізуючи ці показники у дослідній групі, пацієнти якої додатково застосовували в комплексній терапії «Натубіотин», встановлено, що через 6 міс від початку лікування не спостерігали достовірної різниці порівняно з показниками в контрольній групі, хоча їхнє значення не повністю наблизилося до такого в контрольній групі. Важливим для оцінки ефективності застосування «Натубіотину» є порівняння отриманих результатів

Таблиця 3. Ріст, маса тіла, індекс маси тіла, рівень артеріального тиску у хворих на оніхомікоз до та після лікування (M ± m)

Показник	Контрольна група	Хворі на оніхомікоз				
		До лікування	Після 3-місячного курсу		Після 6-місячного курсу	
			Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»	Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»
Ріст, см	169,6 ± 1,16	169,7 ± 1,3	169,7 ± 1,3	169,7 ± 1,3	169,7 ± 1,3	169,7 ± 1,3
Маса тіла, кг	75,3 ± 1,2	82,0 ± 1,3*	81,5 ± 1,2*	80,7 ± 1,3*	81,0 ± 1,2*	78,5 ± 1,3
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,2 ± 0,71	28,5 ± 0,57*	28,3 ± 0,62*	28,0 ± 0,58	28,1 ± 0,62*	27,3 ± 0,58
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	128,3 ± 1,05	135,1 ± 1,01*	134,4 ± 0,98*	131,9 ± 1,05*	133,7 ± 0,98*	129,4 ± 1,05**
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	81,7 ± 0,94	84,2 ± 0,83*	83,5 ± 0,92	82,7 ± 0,85	83,5 ± 0,92	82,3 ± 0,85

Примітка. * Достовірна різниця (p < 0,05) порівняно з показником у контрольній групі; * достовірна різниця (p < 0,05) до та після відповідного терміну лікування; # достовірна різниця (p < 0,05) після лікування між групами, в яких застосовано різні схеми терапії.

у дослідній групі та в групі порівняння. Як видно з табл. 3, після лікування у дослідній групі рівень систолічного артеріального тиску був статистично достовірно нижчим, ніж у групі порівняння, також відзначено тенденцію до зменшення маси та індексу маси тіла у пацієнтів дослідної групи на відміну від такої в групі порівняння. Наведене вище позитивно характеризує та вказує на необхідність застосування «Натубіотину» для впливу на патогенетичні ланки оніхомікозу.

Як відомо, у хворих на оніхомікоз частою супутньою патологією є метаболічний синдром, що супроводжується підвищенням концентрації холестерину, тригліцеридів, глюкози та зниженням вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Проведені нами дослідження у пацієнтів з оніхомікозом відображають відповідні тенденції (табл. 4). Так, у групі хворих на оніхомікоз відзначено достовірно вищі концентрації

холестерину, тригліцеридів і глюкози та зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності порівняно з відповідними показниками в контрольній групі. Через 3 міс лікування у них відбувалася певна нормалізація концентрації ліпідів та глюкози. Після 6 міс лікування показники ліпідного обміну та рівня глюкози у пацієнтів, яким проводили стандартну терапію, попри деяку нормалізацію, все ще мали статистично достовірну різницю порівняно з такими в контрольній групі. В той же час у дослідній групі відмічено статистично достовірні відмінності показників ліпідного обміну та глюкози порівняно зі значеннями до лікування. У хворих, які додатково в складі комплексної терапії отримували «Натубіотин», порівняно з пацієнтами групи стандартної терапії були статистично достовірно нижчі концентрації холестерину, тригліцеридів і глюкози та вище вміст холестерину ліпопротеїнів

Таблиця 4. Концентрація ліпідів і глюкози в крові у хворих на оніхомікоз до та після лікування (M ± m)

Показник	Контрольна група	Хворі на оніхомікоз				
		До лікування	Після 3-місячного курсу		Після 6-місячного курсу	
			Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»	Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»
Холестерин, ммоль/л	4,36 ± 0,14	5,22 ± 0,12*	5,16 ± 0,18*	4,82 ± 0,16*	5,02 ± 0,15*	4,45 ± 0,14**
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	1,38 ± 0,11	0,95 ± 0,10*	1,01 ± 0,14*	1,18 ± 0,12	1,05 ± 0,09	1,33 ± 0,09**
Тригліцериди, ммоль/л	1,73 ± 0,13	2,12 ± 0,10*	2,08 ± 0,12*	1,94 ± 0,11	2,02 ± 0,11*	1,80 ± 0,10*
Глюкоза, ммоль/л	5,14 ± 0,12	5,93 ± 0,09*	5,78 ± 0,10*	5,53 ± 0,09**	5,71 ± 0,09*	5,34 ± 0,08**

Примітка. * Достовірна різниця (p < 0,05) порівняно з показником у контрольній групі; * достовірна різниця (p < 0,05) до та після відповідного терміну лікування; # достовірна різниця (p < 0,05) після лікування між групами, в яких застосовано різні схеми терапії.

Таблиця 5. Біомікроскопічні показники судин нігтьового ложа у хворих на оніхомікоз до та після лікування (M ± m)

Показник	Контрольна група	Хворі на оніхомікоз				
		До лікування	Після 3-місячного курсу		Після 6-місячного курсу	
			Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»	Стандартне лікування	Із включенням «Натубіотину»
Кількість функціонуючих капілярів на 1 мм ³	31,6 ± 1,28	19,3 ± 1,14*	22,2 ± 1,19*	24,7 ± 1,42**	24,1 ± 1,19**	28,1 ± 1,23**#
Наявність порушень мікроциркуляції, %	61,5 ± 6,2	89,4 ± 3,4*	83,2 ± 4,4*	76,4 ± 5,3*	81,2 ± 4,6*	64,2 ± 5,9#
Судинні порушення, %	38,9 ± 6,2	52,2 ± 4,3*	47,7 ± 5,9	44,9 ± 6,2	43,2 ± 5,9	42,1 ± 6,1*
Внутрішньосудинні зміни, %	27,3 ± 5,7	55,0 ± 4,3*	48,3 ± 5,9*	43,8 ± 6,2	43,5 ± 5,9	36,0 ± 6,0*

Примітка. * Достовірна різниця (p < 0,05) порівняно з показником у контрольній групі; ** достовірна різниця (p < 0,05) до та після відповідного терміну лікування; # достовірна різниця (p < 0,05) після лікування між групами, в яких застосовано різні схеми терапії.

високої щільності. Це свідчить про позитивний вплив «Натубіотину» на певні показники ліпідного та вуглеводного обміну при лікуванні хворих на оніхомікоз. Отже, отримані нами результати підтверджують роль порушень ліпідного обміну, характерних для метаболічного синдрому, в розвитку оніхомікозу та вказують на необхідність включення «Натубіотину» як патогенетичного лікування в комплексну терапію хворих на оніхомікоз.

Розглянуто особливості мікроциркуляції у хворих на оніхомікоз. Результати проведених біомікроскопічних досліджень судин нігтьового ложа наведено в табл. 5. Так, у хворих на оніхомікоз кількість функціонуючих капілярів була на 39 % меншою, а частота порушень мікроциркуляції на 45 % вищою, ніж у контрольній групі. Встановлено кореляційний зв'язок між сумою балів, що визначає тяжкість оніхомікозу, та кількістю функціонуючих капілярів на 1 мм³ (r = -0,39) і відсотком порушень мікроциркуляції (r = 0,44). Визначено кореляційний зв'язок між OSI та кількістю функціонуючих капілярів на 1 мм³ (r = -0,410) і відсотком порушень мікроциркуляції (r = 0,47). Також виявлено кореляційний зв'язок між кількістю функціонуючих капілярів на 1 мм³ (r = -0,35), відсотком порушень мікроциркуляції (r = 0,32) та DLQI.

Результати проведеного дослідження свідчать про погіршення мікроциркуляції нігтьового ложа у хворих на оніхомікоз, що є одним із чинників ризику виникнення та розвитку захворювання.

Під час стандартного лікування показники мікроциркуляції у хворих на оніхомікоз покращилися, кількість функціонуючих капілярів на 1 мм³ збільшилася на 25 % і стала статистично достовірно більшою, ніж до початку лікування.

Але і через 6 міс від початку лікування кількість функціонуючих капілярів на 1 мм³ залишалась статистично достовірно меншою, а частота порушень мікроциркуляції — статистично достовірно вищою, ніж в осіб контрольної групи. Це свідчить про тривале порушення мікроциркуляції у хворих на оніхомікоз і підвищений ризик рецидиву захворювання. Зазначене вище спонукає до необхідності проведення у цих пацієнтів заходів з поліпшення мікроциркуляції.

У ході дослідження нами проаналізовані можливості «Натубіотину» впливати на порушення мікроциркуляції завдяки поліпшенню обміну речовин. Як видно з табл. 5, у дослідній групі вже через 3 міс від початку лікування відмічено поліпшення показників, що характеризують порушення мікроциркуляції, а через 6 міс виявлено статистично достовірну різницю між відповідними значеннями до початку лікування. Протягом 6-місячного курсу лікування у пацієнтів дослідної групи кількість функціонуючих капілярів на 1 мм³ збільшилась на 46 %, частота порушень мікроциркуляції знизилась на 28 %, судинних порушень — на 19 %, внутрішньосудинних змін — на 35 %. Причому всі показники через 3, а особливо через 6 міс від початку лікування в дослідній групі були кращими, ніж у групі порівняння, а за кількістю функціонуючих капілярів і відсотком порушень мікроциркуляції між дослідною групою та групою порівняння виявлено статистично достовірну різницю. Отримані результати вказують, що статистично достовірно поліпшення показників мікроциркуляції у дослідній групі порівняно з групою стандартної терапії свідчить про доцільність додаткового призначення «Натубіотину» в складі комплексної терапії оніхомікозу.

Висновки

1. Для оцінки ефективності лікування хворих на оніхомікоз доцільно використовувати бальну оцінку тяжкості захворювання за Я.Ф. Кутасевич і Т.В. Зіміною, а також OSI.

2. Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування «Натубіотину» для лікування хворих на оніхомікоз, оскільки це забезпечує клінічний ефект, поліпшує якість їхнього життя, ліпідний та вуглеводний обмін і мікроциркуляцію нігтьового ложа. Результати дослідження дають підстави рекомендувати «Натубіотин» до застосування в клінічній практиці для оптимізації патогенетичного лікування хворих на оніхомікоз.

3. Додавання «Натубіотину» до стандартної терапії протягом 6 міс у хворих на оніхомікоз показало суттєве поліпшення клінічної картини, зокрема щодо форми ураження нігтьових пластинок, кількості уражених нігтів, площі ураженого нігтя, наявності супутнього мікозу шкіри та піднігтьових змін.

4. Завдяки застосуванню «Натубіотину» відзначене суттєве поліпшення якості життя хворих. Після 6-місячного курсу лікування у біль-

шості пацієнтів дослідної групи $DLQI < 5$, що вказує на незначний вплив захворювання на якість їхнього життя після проведеної терапії із включенням «Натубіотину». Це достовірно краще, ніж у групі порівняння, та суттєво відрізняється від показника на початку лікування, коли вплив оніхомікозу на якість життя оцінювали від помірнього до сильного.

5. Включення «Натубіотину» до курсу терапії хворих на оніхомікоз протягом 6 міс сприяло достовірному зниженню частоти порушень мікроциркуляції нігтьового ложа, збільшенню кількості функціонуючих капілярів на 1 мм^3 , зниженню відсотка наявних порушень мікроциркуляції, судинних порушень і внутрішньосудинних змін.

6. Включення «Натубіотину» до курсу терапії хворих на оніхомікоз протягом 6 міс достовірно знижувало рівень артеріального тиску, концентрацію холестерину, тригліцеридів, глюкози в крові, частоту порушень мікроциркуляції нігтьового ложа та підвищувало вміст ліпопротеїнів високої щільності.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності застосування біотину в лікуванні хворих на інші дерматози.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Н.Ю. Резніченко, М.П. Красько, Ю.Г. Резніченко; збір даних — Н.Ю. Резніченко, М.П. Красько; аналіз, інтерпретація даних та написання статті — Н.Ю. Резніченко, М.П. Красько, Ю.Г. Резніченко; редагування та остаточне затвердження статті — Н.Ю. Резніченко.

Список літератури

1. Бондаренко ОО, Сорочка МІ. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції — від повного заперечення до всесвітнього визнання проблеми. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:13-19. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.8987.
2. Дюдю АД, Поліон НМ, Салей ОА, Али Лоай Хасан. Сучасні показники епідеміології та клініки оніхомікозу. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2019;1-2:48-52. <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/5578>.
3. Кутасевич ЯФ, Зимина ТВ. Дифференційована терапія як сучасний метод лікування оніхомікозом. Дерматологія та венерологія. 2002;1:28-29.
4. Кутасевич ЯФ, Олейник ІА, Чеховская АС, Пятикоп ІА. Оптимізація лікування оніхомікозов шляхом використання препаратів, що поліпшують структуру ногтевої пластини і її ріст. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2013;4:104-108.
5. Кучменко ОБ. Біохімія вітамінів. К.: Ун-т «Україна»; 2012. 528 с.
6. Літус ОІ, Кізіна ІЄ. Показники лазерної доплерівської флоуметрії в оцінці мікроциркуляції при лікуванні оніхомікозів. Вісн Вінницького нац ун-ту. 2016;20(1):81-85.
7. Мочульська ОМ. Оцінка якості життя дітей з дерматологічними захворюваннями (огляд літератури). Сучасна педіатрія. 2021;3(115):61-68. doi: 10.15574/SP.2021.115.61.
8. Надашкевич ОН, Вергун АР, Кіт ЗМ, Вергун ОМ. Ускладнений оніхомікоз у хворих із метаболічним синдромом: клінічні аспекти девіацій лабораторних ознак ендотеліальної дисфункції та полігіповітамінозу. Міжнародний ендокринологічний журн. 2015;5:116-120. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2015_5_19.
9. Олійник Ю, Шустакова ГВ, Супрун КГ, Олійник ГА. Вивчення порушень кровообігу та зокрема мікроциркуляції кінцівок у хворих на оніхомікози методом дистанційної інфрачервоної термографії. Дерматологія та венерологія. 2022;4(98):13-16. doi: 10.33743/2308-1066-2022-4-13-16.
10. Полякова ДС. Дефіцит вітамінів групи В як причина, а не наслідок. Укр мед часопис. 2023;5(157)(IX/X):87-91. doi: 10.32471/umj.1680-3051.157.248511.
11. Резніченко НЮ. Значення вітамінопрофілактики для попередження виникнення дерматологічної патології та збереження здоров'я населення. Журн дерматовенерол та косметол імені МО Торсуєва. 2013;1-2:75-80.
12. Резніченко НЮ. Корекція змін стану шкіри та гомеостазу організму у чоловіків, які працюють, із застосуванням курсів вітамінотерапії. Патологія. 2014;3(32):105-110.
13. Резніченко НЮ, Резніченко ГІ, Сміян СА, Резніченко ЮГ. Себорейний дерматит: унікальні можливості вітамінотерапії. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2023;2:18-26. doi: 10.30978/UJDVK2023-2-18.
14. Резніченко НЮ, Резніченко ЮГ, Резніченко ГІ, Пашенко ІВ. Вітамінопрофілактика та вітамінотерапія мешканців промислових центрів. К.: ТОВ «Людопринт Україна»; 2013. 108 с.
15. Резніченко ЮГ, Резніченко НЮ, Резніченко ГІ. Корекція дисбіотичних станів у віковому аспекті. К.: Просвіта; 2016. 152 с.
16. Салій ЕА, Дюдю АД, Федотов ВП і др. Біотин в комплексному лікуванні оніхомікозів. Дерматологія та венерологія. 2011;2(52):109-111.

17. Степаненко ВІ, Іванов СВ, Федорич ПВ. Псоріатична оніходистрофія — сучасні тенденції лікування. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2021;2(81):43-56. doi: 10.30978/UJDVK2021-2-43.
18. Степаненко ВІ, Шкарапута ЛМ, Наумова ЛО та ін. Застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином для місцевого лікування деяких дерматозів, ускладнених грибовою або бактеріальною мікрофлорою. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2017;2(65):65-69. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc_2017_2_13.
19. Супрун КГ. Супутня патологія у хворих на оніхомікоз та її вплив на перебіг захворювання. Дерматологія та венерологія. 2019;4:39-42. doi: 10.33743/2308-1066-2019-4-39-42.
20. Супрун КГ. Шкала оцінки ступеня тяжкості оніхомікозів з урахуванням супутньої патології та віку хворого. Дерматологія та венерологія. 2020;1(87):18-20. doi: 10.33743/2308-1066-2020-1-18-20.
21. Aditya K, Gupta AK, Venkataraman M, et al. A Paradigm Shift in the Treatment and Management of Onychomycosis. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(5):351-358. doi: 10.1159/000516112.
22. Alberdi E, Gómez C. Methylene blue vs methyl aminolevulinate photodynamic therapy in combination with oral terbinafine in the treatment of severe dermatophytic toenail onychomycosis: short- and long-term effects. *Mycoses.* 2020;63(8):859-868. doi: 10.1111/myc.13125.
23. Ames BN, Atamna H, Killilea DW. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging. *Molecular Aspects of Medicine.* 2005;26(4-5):363.
24. Falotico JM, Lipner SR. Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:1933-1957. doi: 10.2147/CCID.S362635.
25. Geizhals S, Lipner SR. A Timeline of Onychomycosis Therapy and Future Directions. *Skinmed.* 2020;18(6):367-371. PMID: 33397567.
26. Gupta AK, Stec N., Summerbell RC, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):1972-1990. doi: 10.1111/jdv.16394.
27. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(6):525-39. doi: 10.1177/1203475417716362.
28. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al. Oral anti fungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD010031. doi: 10.1002/14651858.CD010031.pub2.
29. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):853-67. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1260.
30. Ricardo JW, Lipner SR. Safety of current therapies for onychomycosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11):1395-1408. doi: 10.1080/14740338.2020.1829592.
31. Shimoyama H, Taira H, Satoh K, et al. Kerion Celsi due to *Microsporum canis* in an Adult Woman, Treated Successfully with Fosravuconazole. *Med Mycol J.* 2023;64(2):37-43. doi: 10.3314/mmj.22-00025.
32. Tsuyoshi Inoue, Daisuke Watabe, Yuichiro Tsunemi, Hiroo Amano. Outcome of fosravuconazole treatment for onychomycosis refractory to topical antifungal agents. *J Dermatol.* 2023;50(8):1014-1019. doi: 10.1111/1346-8138.16824.

N.Yu. Reznichenko, M.P. Krasko, Yu.G. Reznichenko

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Onychomycosis: modern therapeutic strategies (achievements, problems, prospects)

Objective — to study the effectiveness and safety of the use of *Natubiotin* drug in the treatment of patients with onychomycosis.

Materials and methods. 198 people were included in the study, of which 136 were diagnosed with onychomycosis. Depending on the method of treatment, patients with onychomycosis were divided into two groups: the main group, which consisted of a comparison group (71 patients), in which standard therapy was carried out, and an experimental group (65 people), in which, in addition to standard therapy, they received *Natubiotin* in a dose of 5 mg once a day for 6 months. The control group included 62 persons without signs of onychomycosis. To assess the severity of onychomycosis, the Onychomycosis Severity Index (OSI) was used, which included the area of the lesion, the localization of the pathological process relative to the matrix, the presence of dermatophytoma or subungual hyperkeratosis. To assess the effectiveness of treatment of onychomycosis, we used the point assessment of the severity of the disease according to Y.F. Kutasevich and T.V. Zimina. In order to assess the quality of life, the Dermatology Life Quality Index (Ukrainian version — Dermatology Life Quality Index, DLQI) was used. The state of skin microcirculation was studied using biomicroscopy of the blood vessels of the nail bed of the affected finger. The growth and body weight of patients, body mass index, blood pressure level were determined. Concentrations of cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and glucose were studied.

Results and discussion. The additional prescription of *Natubiotin* in the treatment scheme of patients with onychomycosis for 6 months led to statistically significantly better results based on the scale assessment of the shape of the nail plates, the number of affected nails, the area of the affected nail, and the average OSI values compared to standard therapy. The use of *Natubiotin* in the complex therapy of patients with onychomycosis reliably positively affected the quality of life. DLQI index was less than 5 points in 68.3 % of patients of the experimental group, while only 48.6 % of patients of the comparison group had such values. 6 months after the start of treatment, the patients of the experimental group, in contrast to the subjects of the standard therapy group, had a statistically significantly lower concentration of cholesterol, triglycerides and glucose and a higher content of high-density lipoprotein cholesterol, which indicates the positive effect of *Natubiotin* on lipid metabolism and glucose level. The number of functioning capillaries per 1 mm³ increased by 46 %, the frequency of microcirculation disorders decreased by 28 %, vascular disorders — by 19 %, and intravascular changes — by 35 % in patients of the experimental group during the 6-month course of treatment.

Conclusions. It is recommended to assess the effectiveness of treatment of onychomycosis by the scale assessment of the severity of the disease according to Ya.F. Kutasevich, T.V. Zimina and by OSI index. The use of *Natubiotin* for 6 months in patients with onychomycosis showed a significant improvement in the clinical picture, particularly in relation to the damage to the nail plates, the number of affected nails, the area of the affected nail, the presence of concomitant mycosis of the skin and subungual changes. Due to the use of *Natubiotin*, the quality of life of patients significantly improved. After 6 months, most of the patients in the experimental group had DLQI less than 5 points, which indicates a slight impact of the disease on their quality of life after the therapy with the inclusion of *Natubiotin*. The inclusion of *Natubiotin* in the course of therapy for 6 months contributed to a significant decrease in the frequency of microcirculation disorders of the nail bed, an increase in the number of functioning capillaries per 1 mm³, a decrease in the percentage of existing microcirculation disorders, vascular disorders and intravascular changes. The results of the study give reasons to recommend the use of *Natubiotin* in practical work for the treatment of patients with onychomycosis.

Keywords: onychomycosis, vitamin therapy, biotin. □

Стаття надійшла до редакції / *Received* 22.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 04.03.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:43-54. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-43.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:43-54. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-43>.

Дані про авторів / *Author's informations*

Резніченко Наталія Юрїївна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини

<https://orcid.org/0000-0002-5448-7833>

E-mail: n.reznichenkog@gmail.com

Красько Микола Петрович, к. мед. н., доц. кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології

<https://orcid.org/0000-0002-3171-0414>

Резніченко Юрїй Григорович, д. мед. н., проф. кафедри госпітальної педіатрії

<https://orcid.org/0000-0003-1534-0326>

69063, м. Запоріжжя, просп. Соборний, 70

E-mail: yureznichenko@gmail.com

НатуБІОТИН

NATUBIOTIN

- запускає процеси природного відновлення тканин шкіри
- сприяє росту та здоров'ю волосся¹
- збільшує товщину та швидкість росту нігтів²



НІМЕЦЬКИЙ БІОТИН ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ВОЛОССЯ • НІГТІВ • ШКІРИ

1. Каложино Л.Д., Гречанська Л.В., Петренко А.В. Системна підтримка формування та росту волосся при alopecia і захворюваннях стрижня волосини. Дерматологія та венерологія. 2020. № 2 (88). С 29–34. 2. Garbers I, Miola A, Dias P. Efficacy of 2.5 mg oral biotin versus 5% topical minoxidil in increasing nail growth rate, 04 March 2021, doi.org/10.1111/exd.14316.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності.

НАТУБІОТИН таблетки по 5 мг або 10 мг біотину, по 30 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери у картонній коробці, РП UA/15961/01/01; UA/15961/01/02 02 термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 21.06.2023.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НАТУБІОТИН. Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг біотину. Фармакотерапевтична група: Прості препарати вітамінів. Код АТХ А11Н А05. Показання: Лікування і профілактика захворювань, спричинених дефіцитом біотину: захворювання шкіри, нігтів, волосся. Протипоказання: Гіперчутливість до біотину або до інших компонентів препарату. Спосіб застосування та дози: Рекомендована доза дорослим при лікуванні дефіциту біотину (захворювання нігтів, волосся, шкіри) – 1 таблетка по 5 мг на добу. Побічні реакції: З боку імунної системи: дуже рідко (< 1/10000) алергічні реакції, включаючи біль за грудиною, задишку, кропив'янку, шкірні висипи.

Виробник: Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, 77736 Целль ам Хармерсбах, Німеччина.
Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуша-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.
Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу, будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com.
Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосувати або призначити препарат.



Ексклюзивний представник в Україні:
«Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія.

ФЛЕГО®

діосмін
гесперидин
антоціанозиди
азіатикозиди



ІНОВАЦІЙНИЙ ВЕНОТОНІК ПРИ ПРОЯВАХ ВЕНОЛІМФАТИЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



МУЛЬТИМОДАЛЬНА РЕСТАВРАЦІЯ СУДИН

- ◆ **Нормалізації** тонуусу судин
- ◆ **Зменшенню** венозного застою
- ◆ **Зменшенню** проникності стінки судин
- ◆ **Зменшенню** запалення та тромбоутворення
- ◆ **Покращенню** лімфодренажу та зменшенню набряку
- ◆ **Покращенню** мікроциркуляції та трофіки тканин
- ◆ **Нормалізації** синтезу колагену та активності фібробластів в стінках судин
- ◆ **ПОКРАЩЕННЮ** ЕПІТЕЛІЗАЦІЇ та **ПРИСКОРЕННЮ** ЗАГОЄННЯ



Т.О. Литинська, С.М. Раздайбедін, В.В. Копач
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Варикозна екзема: патогенетичні та клініко-патологічні аспекти. Нові парадигми лікування з використанням сучасних венотонізуючих засобів

Мета роботи — проаналізувати сучасні погляди на патогенез, особливості клінічного перебігу, діагностики і методи терапії хворих на варикозну екзему (ВЕ) та визначити перспективні напрями подальших досліджень, які сприятимуть підвищенню ефективності лікування цього дерматозу.

Матеріали та методи. На підставі аналізу даних сучасної спеціальної літератури та згідно з результатами власних попередньо проведених досліджень визначено доцільність подальшого поглибленого вивчення особливостей клінічного перебігу ВЕ та розробки терапії з включенням венотонізуючих засобів до комплексного лікування дерматозу.

Результати та обговорення. ВЕ має хронічний рецидивний характер, виникає на тлі хронічної венозної недостатності, локалізується переважно в ділянці нижніх кінцівок та вражає до 20 % пацієнтів віком старше 70 років.

Призначення хворим на ВЕ венотонізуючих засобів, які покращують венозну мікроциркуляцію та лімфатичний дренаж, а також уповільнюють процеси ендотеліальної дисфункції, завдяки чому сприяють підвищенню ефективності лікування та зменшенню ймовірності виникнення рецидивів, є патогенетично обґрунтованим.

Препаратом вибору для включення в комплексну терапію хворих на ВЕ є сучасний венотонізуючий засіб комбінованої дії «Флего»[®], до складу якого входить ультрамікронізована фракція біофлавоноїдів.

Висновки. Подальші дослідження механізмів розвитку та прогресування ВЕ розширять уявлення про патогенез та сприятимуть оптимізації терапії цього дерматозу.

Призначення венотонізуючих засобів є патогенетично обґрунтованим підходом до лікування хворих на ВЕ.

Ефективність та безпека венотонізуючого засобу комбінованої дії «Флего»[®] дає змогу рекомендувати його до включення у схеми комплексного лікування хворих на ВЕ.

Ключові слова

Варикозна екзема, хронічна венозна недостатність, біофлавоноїди, діосмін, гесперидин, «Флего»[®].

Варикозна екзема (ВЕ, венозна екзема, застійний, гравітаційний дерматит) є важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено значною поширеністю цієї патології, остаточно невідомими причинами виникнення та механізмами розвитку, рецидивним характером клінічного перебігу, недостатньою ефективністю існуючих методів лікування, суттєвим зниженням якості життя пацієнтів, а також економічними збитками, спричиненими тимчасовою втратою працездатності та частою інвалідизацією хворих [13, 18].

На сьогодні не існує єдиної точки зору щодо термінології та визначення ВЕ. У США та більшості країн Європи фахівці вважають недоцільним розрізняти дерматит та екзему [2]. Терміни «екзема» та «дерматит» часто використовують як синоніми в міжнародних джерелах літератури, визнаючи, що «дерматит» є більш широким поняттям, ніж «екзема» [2]. Переважна більшість фахівців-дерматологів вважають, що дерматит та екзема є єдиним патологічним процесом, що має різний ступінь тяжкості. При цьому екзема

завжди є дерматитом, але не кожний дерматит можна розглядати як екзему.

Загальновідомо, що екзема розвивається в результаті комплексної взаємодії етіологічних та патогенетичних чинників, зокрема нейроендокринних, метаболічних, інфекційно-алергійних, вегетосудинних, спадкових тощо [13]. Найчастіше на практиці лікар-дерматолог стикається з мікробною екземою, до різновидів якої належить ВЕ. Саме на мікробну екзему, зокрема ВЕ, припадає переважна більшість госпіталізованих у дерматологічні стаціонари хворих.

ВЕ виникає переважно у людей літнього віку здебільшого в ділянці нижніх кінцівок на тлі варикозної хвороби та трофічних виразок, які нерідко супроводжують варикозний симптомокомплекс [14].

Перші письмові спостереження щодо поєднання захворювань вен нижніх кінцівок і патології шкіри, а також методів лікування цих станів містяться у давньоєгипетських папірусах Еберса (приблизно 1550 р. до н.е.). За свідченням Плутарха, у Стародавньому Єгипті причиною появи виразок на гомілкях вважали хворобу вен нижніх кінцівок.

Видатні австрійські вчені XIX ст. дерматолог Фердинанд фон Гебра (1816–1880) та патологоанатом Карл фон Рокитанський (1804–1878) вказували на тісний зв'язок між екземою та варикозною хворобою вен, а останній запропонував теорію розвитку ураження шкіри на тлі хронічної венозної недостатності (ХВН). Зокрема, він зазначав, що повторні численні запалення підшкірної жирової клітковини та шкіри, що супроводжують варикозну трансформацію вен, призводять до індурації, зрощення шкіри та жирової клітковини, гіпертрофії епідермісу, ексудації та виразкування [12].

Відповідно до сучасних уявлень ВЕ виникає на тлі ХВН переважно в осіб похилого або старечого віку (за даними провідних європейських дерматологів, у майже 20 % пацієнтів віком старше 70 років) [14].

Мета роботи — проаналізувати сучасні погляди на патогенез, особливості клінічного перебігу, діагностики і методи терапії хворих на варикозну екзему та визначити перспективні напрями подальших досліджень, які сприятимуть підвищенню ефективності лікування цього дерматозу.

Матеріали та методи

Провідну роль у розвитку ХВН відіграють зміни в структурі венозної стінки (співвідношення колаген/еластин) та гемодинамічні зрушення, вроджена або набута недостатність клапанного

апарату вен, зміни в гормональному статусі організму тощо [11, 15].

До основних тригерних чинників розвитку ВЕ відносять трофічні виразки, травми, операції, мікробну сенсibiliзацію, тромбози та тромбофлебії глибокої локалізації.

Крім того, існує низка модифікованих та немодифікованих чинників, що ініціюють виникнення та розвиток захворювання: вік, стать, генетична схильність, ожиріння, гіподинамія, період вагітності, діяльність, яка вимагає тривалого перебування в положенні стоячи, хірургічні операції, травми, судинні розлади, соматична патологія, злоякісні новоутворення, функціональні порушення нервової системи тощо [14].

Механізм розвитку ВЕ складний та мультифакторіальний. Важливими складовими виникнення та формування ВЕ є венозна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція та запалення [11].

Незалежно від форми ХВН (варикозна або посттромбофлебична хвороба) в основі порушення трофіки шкіри та розвитку екземи лежить венозна гіпертензія з підвищенням гідростатичного тиску, посиленням капілярної проникності, екстравазацією еритроцитів та плазмових білків. Подальший розвиток набряку периваскулярних тканин, відкладення гемосидерину, утворення гіалінових манжет та формування мікроангіопатії, що порушує дифузію кисню та поживних речовин у навколишні тканини, зумовлюють прогресування захворювання [14, 18].

Зниження швидкості кровотоку супроводжується лейкоцитарною адгезією, активацією нейтрофілів та макрофагів з подальшим надмірним вивільненням прозапальних медіаторів, протеаз, активних форм кисню, спричиняючи перикапілярне запалення. Іони заліза з відкладень гемосидерину посилюють перекисне окиснення ліпідів і активують матриксні металопротеїнази [14, 18].

Агрегація тромбоцитів призводить до активації факторів зсідання крові, підвищення рівня фібриногену та запуску локального тромбозу; дисбаланс у капілярній мережі провокує фіброз та ремоделювання тканин, а дисфункція лімфатичних судин — утворення зірчастих склеротичних зон зі зменшенням капілярів. Ці процеси пізніше ініціюють формування виразкових дефектів [14].

Крім того, внаслідок стимуляції ноцицепторів медіаторами запалення у хворих виникають виражені больові відчуття у нижніх кінцівках.

У зоні ураження внаслідок порушення бар'єрної функції шкіри відбувається швидка бактеріальна контамінація. Вплив мікробного чинника (піококи, грибова інфекція) на тлі імунodefіциту призводить до персистенції мікробних

алергенів, сенсibilізації організму до інфекційного агента та білкових компонентів власної шкіри (автосенсibilізації), що супроводжується некрозом м'яких тканин та запаленням з вираженими ексудативними явищами.

За клінічним перебігом розрізняють такі форми ВЕ: гостру і хронічну (яка характеризується перманентною зміною стадій загострень та ремісії); за поширеністю патологічного процесу: локалізовану і поширену; первинну (виникає на зовнішньо незмінній шкірі або на такій, що має ознаки гемосидерозу) і вторинну (періульцерозну, що формується навколо виразок) [13, 17].

За відсутності або у разі неадекватної терапії, а також за наявності супутньої патології можливі розвиток ускладнень (вторинна піодермія, виразкування) та дисемінація процесу, що зумовлено прогресуванням застійних та запальних явищ і сенсibilізацією хворого.

Розвитку клінічних проявів ВЕ зазвичай передують ознаки венозної недостатності. Зокрема, у хворих спочатку виникає набряк у ділянці нижньої третини гомілки, більш виражений у вечірній час. Застійні явища супроводжуються значною сухістю шкіри, появою великої кількості лусочок, петехіальних елементів, плямистою коричневою пігментацією (гемоглобін у петехіальних елементах розпадається, залізо залишається у шкірі у вигляді гемосидерину, що призводить до значної зміни кольору), свербіжем і болем [18].

ВЕ зазвичай виникає на шкірі нижньої третини гомілки по медіальній поверхні, іноді поширюючись на інші відділи кінцівки (латеральну поверхню гомілки, ділянку гомілковостопного суглоба, стопу). Осередки ураження мають асиметричний характер, чіткі межі з відшаруванням епідермісу вздовж краю вогнища у вигляді бордюру. Висип характеризується справжнім та еволюційним поліморфізмом.

За гострого перебігу на тлі значного набряку, гіперемії та мокнуття спостерігається значна кількість папул, везикул, пустул (особливо по краях вогнища), точкових ерозій, серозно-геморагічних, імпетигінозних кірок, лусочок. Часто екзематозне ураження формується навколо травм, післяопераційних ран, трофічних виразок, які тривало не загоюються, або останні можуть виникати після появи та тривалого існування екземи у цій ділянці. Патологічний процес може поширюватися на підшкірну жирову клітковину і суб'єктивно супроводжуватись свербіжем, нерідко дуже інтенсивним, а також болем у зоні ураження.

Порушення цілісності епідермісу спричиняє вторинне мікробне обсіменіння вогнищ з розвитком поверхневої (імпетиги) або глибокої (целюліт, бешиха) піодермії, а також поширенням патоло-

гічного процесу на другу кінцівку та появою запальної плямистої або плямисто-папульозної висипки на шкірі тулуба і верхніх кінцівок.

За хронічного перебігу ВЕ шкіра у зоні ураження інтенсивно пігментована (від жовто-коричневого до коричневого і навіть чорного кольору), інфільтрована, ліхеніфікована, наявні петехіальні елементи, папули, кірочки, лусочки, розчухування.

За тривалого захворювання, відсутності або неефективності терапії у хворих може спостерігатися «біла атрофія шкіри» (ліведо-васкуліт, сегментарний гіалінізуючий васкуліт), коли шкіра над ділянками фіброзу набуває фарфорно-білого кольору і стає атрофічною; лімфедема — збільшення розміру кінцівки внаслідок порушення відтоку лімфи та її подальшого накопичення у міжклітинному просторі; ліподерматосклероз — склероз підшкірного жиру внаслідок панікуліту, що надає нижній частині ноги форму «перевернутої кеглі для боулінгу» або «пляшки шампанського», зі збільшенням ікри та звуженням у ділянці кісточки (*malleous*) [13, 17, 18].

Діагностика ВЕ ґрунтується на підставі характерної клінічної картини з відповідними об'єктивними та суб'єктивними ознаками, що виникають на тлі венозної недостатності, яку підтверджують результати інструментальних методів дослідження. За необхідності може бути проведено гістологічне дослідження.

З метою оцінки гемодинаміки чи діагностики глибокого тромбозу за наявності шкірної патології широко використовують дуплексну УЗД вен нижніх кінцівок [11]. Іноді призначають комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну або катетерну контрастну венографію.

За результатами гістологічного дослідження характерними для ВЕ є наявність запального процесу з явищами акантозу, спонгіозу та гіперкератозу епідермісу, відкладення гемосидерину в дермі, розширення та подовження капілярів, збільшення кількості колагену IV типу в базальній мембрані, утворення фібринових манжет [14].

Сучасна стратегія лікування пацієнтів з ВЕ ґрунтується на застосуванні комплексного підходу, спрямованого на модифікацію способу життя, зменшення негативного впливу чинників ризику, проведення комплексної терапії з урахуванням етіології, патогенезу, клінічного перебігу захворювання, наявності ускладнень, супутньої патології тощо [16].

Нормалізація маси тіла, відмова від шкідливих звичок, лікувальна фізкультура, певний режим, зміна роботи, що вимагає тривалого перебування в положенні стоячи, допомагають усунути модифіковані чинники ризику та зменшити вплив

немодифікованих (стать, вік, спадковість тощо) [11, 15]. Терапія ВЕ має бути комплексною, індивідуалізованою, спрямованою на лікування хронічного захворювання вен (хірургічне та консервативне) та власне патологічних проявів на шкірі.

За гострого перебігу ВЕ, яка супроводжується вираженими запальними явищами, ексудацією, деструкцією м'яких тканин, базова терапія включає призначення гіпосенсибілізуючих, антигістамінних, антибактеріальних (за необхідності) засобів, нестероїдних протизапальних препаратів та засобів для зовнішнього лікування. Особливу увагу приділяють догляду за шкірою ніг — миттям з м'якими засобами, зволоженню емоєнтами.

Результати та обговорення

Оскільки перебіг ВЕ відбувається на тлі ХВН, то патогенетично обґрунтованим є включення до комплексної терапії препаратів, які покращують венозну мікроциркуляцію та лімфатичний дренаж, перешкоджають патологічній адгезії, активації та міграції лейкоцитів, завдяки чому зменшують вираженість набряків на нижніх кінцівках та гальмують прогресування захворювання. Саме до таких препаратів, що безпосередньо впливають на розвиток та прогресування захворювання (веноспецифічне запалення), відносять венотонізуючі засоби (венотоніки) [7, 10].

Незважаючи на різну хімічну структуру, всі венотонізуючі засоби мають подібний вплив на перебіг ХВН, який полягає в поліпшенні мікроциркуляції, стимуляції лімфовідтоку, протизапальній активності тощо [10].

Найбільшу доказову базу серед венотонізуючих засобів поліфункціональної дії мають біофлавоноїди на основі мікронізованої очищеної фракції діосміну та гесперидину. Висока клінічна ефективність та безпека цієї комбінації доведена результатами багатьох клінічних досліджень. Використання цих біофлавоноїдів прискорює загоєння виразок, зменшує вираженість набряку, екзематозні прояви, больові відчуття, що зумовлено не тільки венотонізуючою дією, а й вираженим протизапальним ефектом, що за даними експериментальних досліджень проявляється зменшенням адгезії лейкоцитів до венозної стінки та їхньої міграції в паравенозні тканини, зменшенням вироблення вільних радикалів та синтезу медіаторів запалення [8, 15].

Одним із сучасних високоякісних венотонізуючих засобів комбінованої дії групи біофлавоноїдів є флебопротектор «Флего»[®] (імпортер в Україні — ТОВ «Ворвартс Фарма»), до складу якого входить ультрамікронізована фракція біофлавоноїдів (діосмін та гесперидин).

Від інших представників групи біофлавоноїдів «Флего»[®] відрізняється тим, що, крім ультрамікронізованої фракції діосміну та гесперидину, до його складу входять екстракт чорниці (зокрема антоціанозиди) та центели азійської (зокрема азіатикозиди).

Діосмін є природним біофлавоноїдним глікозидом, який можна виділити з джерел рослинного походження або одержати з гесперидину. Сприятливий вплив діосміну спрямований на нормалізацію тонуусу венозних і лімфатичних судин, зменшення венозного та лімфатичного застою, зниження проникності стінки судин, зменшення впливу адгезії лейкоцитів і нейтрофілів на ендотелій вен [7]. Під впливом діосміну збільшується кількість синтезованого норадреналіну, знижується активність фосфодіестерази, зменшується вільнорадикальне пошкодження клітинних структур та знижується синтез матричних металопротеїназ [9].

Гесперидин, цитрусовий біофлавоноїд, зменшує венозний застій, посилює оксигенацію тканин за рахунок поліпшення мікроциркуляції та лімфатичного дренажу, пригнічує запалення та тромбоутворення, а також зменшує ламкість та зміцнює стінки дрібних судин, завдяки чому знижує їхню проникність [5]. Головний протизапальний ефект гесперидину зумовлений його здатністю пригнічувати експресію індукованої NO-синтази, знижувати рівень азоту діоксиду, синтез простагландину Е, а також пригнічувати активність прозапального ферменту циклооксигенази-2 як на рівні матричної РНК, так і на рівні цитокінів.

Екстракт центели азійської (зокрема азіатикозиди) та екстракт чорниці (а саме антоціанозиди) поліпшують периферичний кровообіг, пригнічують тромбоутворення, регулюють біосинтез колагену та гіалуронової кислоти, модулюють активність фібробластів у судинній стінці, знижують проникність судин, зменшують набряки, запалення, покращують епітелізацію та прискорюють загоєння виразок [5].

Активні діючі речовини, які входять до складу «Флего»[®], діють як синергісти, значно підвищуючи ефективність та підсилюючи дію один одного.

Додатковими перевагами засобу є ультрамікронізація біофлавоноїдів (зменшення частинок у 10 разів порівняно з мікронізованими частинками), що забезпечує високу біодоступність діючих речовин за рахунок збільшення площі всмоктування та абсорбції речовини у травному тракті, рідка форма (швидкий терапевтичний ефект), а також задовільний комплаєнс (прихильність до лікування пацієнта) завдяки відсутності небажаних реакцій і побічних ефектів з

боку травного тракту, а також зручному застосуванню (1 раз на добу).

Ефективність і безпека венотонізуючого засобу «Флего»[®] доведені при низці патологічних станів, зокрема на всіх стадіях венолімфатичної недостатності нижніх кінцівок, за гострого і хронічного геморою [3], вазомоторного риніту [5], варикозної хвороби у вагітних [1], венозної дисфункції у разі різних патологій мозку, особливо у старшому віці, що є важливим методом профілактики виникнення когнітивної дисфункції [4], а також у вагітних групи ризику, які потребують вчасного проведення профілактичних заходів для зниження ймовірності розвитку патологічної вагітності та поліпшення перинатальних результатів [6].

Результати попередніх досліджень, проведених на кафедрі дерматології та венерології з курсом косметології НМУ імені О.О. Богомольця, свідчать про доцільність подальшого вивчення механізмів розвитку захворювання, а також доводять необхідність удосконалення терапії завдяки призначенню сучасного венотонізуючого засобу «Флего»[®] хворим на ВЕ. Це дасть змогу зменшити вираженість як об'єктивних, так і суб'єктивних симптомів дерматозу, прискорити досягнення ремісії та знизити частоту виникнення рецидивів. Окрім достатньо високої ефективності, додат-

ковими перевагами венотонізуючого засобу «Флего»[®] є відсутність ускладнень на тлі його прийому, а також можливість призначати хворим як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

Отже, широкий спектр лікувальних ефектів венотонізуючого засобу «Флего»[®], його патогенетичний вплив на певні ланки патогенезу ВЕ і, зокрема, здатність позитивно впливати на мікроциркуляторні процеси та уповільнювати процеси ендотеліальної дисфункції сприятимуть підвищенню ефективності лікування хворих та зменшенню ймовірності виникнення рецидивів. Це дає підстави рекомендувати його до включення у схеми комплексного лікування хворих із цим дерматозом.

Висновки

Подальші дослідження механізмів розвитку та прогресування ВЕ розширять уявлення про патогенез та сприятимуть оптимізації терапії цього дерматозу.

Призначення венотонізуючих засобів є патогенетично обґрунтованим підходом до лікування хворих на ВЕ.

Ефективність та безпека венотонізуючого засобу комбінованої дії «Флего»[®] дасть можливість рекомендувати його включення у схеми комплексного лікування хворих на ВЕ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження, фінальне затвердження — Т.О. Литинська, огляд літератури — В.В. Копач, написання і редагування тексту — Т.О. Литинська, С.М. Раздайбедін.

Список літератури

1. Беньюк ВО, Корнієць НГ, Олешко ВФ та ін. Сучасний стан проблеми патогенезу і фармакотерапії варикозної хвороби в акушерстві. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10(54-55):8-16. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252577.
2. Гоукроджер ДД, Ардерн-Джонс МР, ред; Степаненко В, перекл. Дерматологія: текст і кольорові ілюстрації: пер. 7-го англ. вид. К.: Медицина; 2023. 175 с.
3. Дорофеев АЕ, Коновалова-Кушнір ТА, Деркач ІА та ін. Дисплазія сполучної тканини у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та методи корекції супутньої патології. Сучасна гастроентерологія. 2020;3(113):26-31. doi: 10.30978/MG-2020-3-19.
4. Орос ММ, Орос ММ (мол.). Венозна дисциркуляція та когнітивні порушення. Міжнародний неврологічний журнал. 2022;17(6):43-50. doi: 10.22141/2224-0713.17.6.2021.242235.
5. Пелешенко НО, Наумова ОО. Патогенетичне лікування на вазомоторний риніт. Отоларингологія. 2021;4(4):79-83. <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/1461700.pdf>.
6. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Великі акушерські синдроми — сучасні можливості профілактики. Здоров'я жінки. 2018;6(132):67-72. doi: 10.15574/HW.2018.132.67.
7. Boisnic S, Branchet MC, Quioc-Salomon B, Doan J, Delva C, Gendron C. Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Diosmetin-3-O-β-d-Glucuronide, the Main Metabolite of Diosmin: Evidence from Ex Vivo Human Skin Models. *Molecules*. 2023;28(14):5591. doi: 10.3390/molecules28145591.
8. Cazaubon M, Benigli JP, Steinbruch M, Jabbour V, Gouhier-Kodas CI. There a Difference in the Clinical Efficacy of Diosmin and Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Chronic Venous Disorders? Review of Available Evidence. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:591-600. doi: 10.2147/VHRM.S324112.
9. Feldo M, Wójciak M, Ziemiańska A, Dresler S, Sowa I. Modulatory Effect of Diosmin and Diosmetin on Metalloproteinase Activity and Inflammatory Mediators in Human Skin Fibroblasts Treated with Lipopolysaccharide. *Molecules*. 2022;27(13):4264. doi: 10.3390/molecules27134264.
10. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Simancas-Racines D et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(11):CD003229. doi: 10.1002/14651858.CD003229.pub4.
11. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C et al. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *J Clin Med*. 2021;10(15):3239. doi: 10.3390/jcm10153239.
12. Rokitsansky KF. Manual of pathological anatomy [Electronic resource]. London: Printed for the Sydenham society; 1852. 398 p. <https://archive.org/details/manualofpatholog04roki/page/n3/mode/2up>.
13. Shankar SV, Shariff VNSA, Nirmala S. Clinico-epidemiolo-

- gical study of stasis eczema. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(9):3921-3928. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20173955.
14. Silverberg J, Jackson JM, Kirsner RS, Adiri R, Friedman G, et al. Narrative Review of the Pathogenesis of Stasis Dermatitis: An Inflammatory Skin Manifestation of Venous Hypertension. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(4):935-950. doi: 10.1007/s13555-023-00908-0.
 15. Stanek A, Mosti G, Nematillaevich TS, Valesky EM, Ručigaj TP, et al. No More Venous Ulcers – What More Can We Do? *J. Clin. Med.* 2023;12(19):6153. doi: 10.3390/jcm12196153.
 16. Tazi-Mezalek Z, Feodor T, Chernukha L, Chen Z, Rueda A, et al. VEIN STEP: A Prospective, Observational, International Study to Assess Effectiveness of Conservative Treatments in Chronic Venous Disease. *Adv Ther.* 2023;40(11):5016-5036. doi: 10.1007/s12325-023-02643-6.
 17. Tran M, Lea V, Zhao C, Kristoffersen S. Venous eczema and chronic venous disease. *BMJ.* 2023;17:382:e074602. doi: 10.1136/bmj-2022-074602.
 18. Yosipovitch G, Nedorost ST, Silverberg JI, Friedman AJ, et al. Stasis Dermatitis: An Overview of Its Clinical Presentation, Pathogenesis, and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2023; 24(2):275-286. doi: 10.1007/s40257-022-00753-5.

T.O. Lytynska, S.M. Razdaibiedin, V.V. Kopach

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Varicose eczema: pathogenetic and clinical-pathological aspects. New treatment paradigms with the use of modern venotonic drugs

Objective – to analyze current perspectives on the pathogenesis, clinical course characteristics, diagnosis, therapeutic methods for patients with varicose eczema (VE) and to identify further research prospects that will enhance treatment efficacy for the dermatosis in question.

Materials and methods. Based on a review of the state-of-the-art literature and our own preliminary investigations, we identified the relevance of deeper investigation of the clinical course details of the varicose eczema and the development of therapy incorporating venotonic drugs in the comprehensive treatment.

Results and discussion. Varicose eczema manifests as a chronic relapsing condition occurring alongside chronic venous insufficiency, predominantly affecting the lower extremities and impacting up to 20 % of patients aged over 70.

The appointment of venotonic agents to VE patients which improve venous microcirculation and lymphatic drainage, as well as slow down the processes of endothelial dysfunction, thereby increasing the effectiveness of treatment and reducing the likelihood of relapses, is pathogenetically justified.

The drug of choice for inclusion in the complex therapy of patients with VE is a modern venotonic agent of combined action *Flego*[®], which includes an ultramicrotonized fraction of bioflavonoids.

Conclusions. Further studies of the mechanisms of development and progression of VE will expand the understanding of the pathogenesis and contribute to the optimization of the therapy of this dermatosis.

The appointment of venotonic agents is a pathogenetically justified approach to the treatment of patients with VE.

The effectiveness and safety of the venotonic agent of combined action *Flego*[®] allows to recommend it for inclusion in the complex treatment schemes of patients with VE.

Keywords: varicose eczema, chronic venous insufficiency, bioflavonoids, diosmin, hesperidin, *Flego*[®]. □

Стаття надійшла до редакції / *Received* 06.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 11.03.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:55-60. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-55.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:55-60. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-55>.

Дані про авторів / *Author's informations*

Литинська Тетяна Олександрівна, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології з курсом косметології

<https://orcid.org/0009-0009-0046-444X>

01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корп. 2

E-mail: t.litinska@gmail.com

Раздайбєдін Сергій Миколайович, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології з курсом косметології

<https://orcid.org/0000-0002-3384-5064>

E-mail: doctor.rsn@gmail.com

Копач Валерія Вадимівна, лікар-інтерн кафедри дерматології та венерології з курсом косметології

<https://orcid.org/0009-0001-6510-1908>

E-mail: valeria.kopach@gmail.com

Л.А. Болотна¹, О.І. Саріан¹, Я.О. Ємченко²¹Харківський національний медичний університет²Полтавський державний медичний університет

Інсулінорезистентність та хронічні запальні дерматози

Останнім часом усе більшу увагу науковців привертає вплив інсулінорезистентності (ІР) на підвищення ризику хвороб шкіри. Причини коморбідних станів остаточно не з'ясовані. Визначення ролі ІР у механізмі розвитку дерматозів може позначитися на діагностиці та ефективності лікування.

Мета роботи — проаналізувати літературні джерела, які висвітлюють дослідження взаємозв'язку ІР та деяких хвороб шкіри та її додатків, а також з'ясувати можливі механізми взаємодії.

Матеріали та методи. Пошук літератури здійснено за ключовими словами (ІР, псоріаз, акне, пізні акне, андрогенетична алопеція, патогенез), розглянуто джерела з баз даних Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, PubMed, Web of Science та Scopus. Перевагу надано джерелам, опублікованим за останніх 5 років.

Результати та обговорення. В огляді літератури на основі оновлених даних доведено конкретний і можливий зв'язок між розвитком псоріазу, вульгарними акне, пізніми акне, андрогенетичною алопецією та ІР. ІР розглядають як порушену біологічну відповідь периферичних тканин організму (м'язової, жирової та печінкової) на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну. Аналіз літератури довів, що пацієнти з хронічними дерматозами мають високий ризик розвитку ІР. Існують численні молекулярні фактори, відповідальні за тісний зв'язок ІР з метаболічним синдромом, при цьому адипокіни відіграють ключову роль у виникненні обох станів.

Висновки. ІР розглядають як важливий незалежний чинник розвитку багатьох запальних захворювань шкіри, що діють як самостійно, так і через пов'язані з нею метаболічні порушення. Встановлено, що надмірна маса тіла й ожиріння значною мірою пов'язані з ІР та несприятливим перебігом дерматозів, тому у хворих доцільно визначати НОМА-ІР. Тяжкість хронічних запальних дерматозів (псоріаз, акне дорослих та андрогенетична алопеція) вважають незалежним предиктором ІР.

Ключові слова

Інсулінорезистентність, псоріаз, акне, андрогенетична алопеція, патогенез.

Останнім часом проблемі коморбідності в клінічній медицині, зокрема в дерматології, приділяють багато уваги. Відомо, що жоден орган, жодна система організму не функціонують ізольовано, їхню безперервну діяльність підтримує гомеостаз. Унаслідок дії патогенних чинників розвивається хвороба, при цьому запускаються адаптаційні процеси, спрямовані на усунення патологічних розладів, однак захисні сили можуть втрачати свій потенціал. Це зумовлює зміни багатьох механізмів та функцій, розвиток нових патологічних станів, що реалізуються одночасно або пізніше.

Останніми роками встановлено, що хронічні запальні дерматози (псоріаз, червоний вовчак,

склеродермія, червоний плаский лишай тощо) пов'язані з метаболічним синдромом (МС) [3, 28, 48]. Ризик розвитку МС у пацієнтів із псоріазом на 40 % вищий, ніж у загальній популяції. Зарубіжні та вітчизняні дослідники, експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я характеризують МС як пандемію XXI століття. МС — це комплекс взаємопов'язаних метаболічних, гормональних та клінічних порушень, що є чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань [1, 12]. У 1989 р. N. Kaplan дійшов висновку, що у більшості пацієнтів з МС наявне центральне ожиріння, а для розгорнутої клінічної картини метаболічних порушень запропоновано термін «смертельний квартет». Особи з МС

мають підвищений ризик інфаркту міокарда, інсульту, цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2), жирової дистрофії печінки та деяких типів злоякісних новоутворень [5].

Спільними патогенетичними ланками МС і шкірних захворювань є хронічне запалення, окислювальний стрес, порушення рівноваги між реактивними формами кисню і антиоксидантами, наявність Toll-подібних рецепторів, що негайно реагують на антигени і спричиняють продукцію імунорегуляторних цитокинів [7, 45]. Активність та/або пошкодження ендотелію зумовлює розвиток імунних, сполучнотканинних реакцій, імунодепресія – інфекцій [12, 15, 28]. Основою формування МС є інсулінорезистентність (ІР), що запускає хибне коло симптомів і призводить до появи серцево-судинних ускладнень, розвитку захворювань шкіри чи обтяження їхнього перебігу [6, 24, 34]. Причини коморбідних станів остаточно не з'ясовані, однак що краще розуміння шкірних і супутніх захворювань, то ефективніші діагностика та лікування.

Мета роботи – проаналізувати літературні джерела, які висвітлюють дослідження взаємозв'язку ІР та деяких хвороб шкіри та її додатків, а також з'ясувати можливі механізми взаємодії.

Матеріали та методи

З використанням ключових слів «insulin resistance», «psoriasis», «acne», «adult acne», «androgenetic alopecia», «pathogenesis» та їхніх аналогів українською мовою проаналізовано літературу з баз даних Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, PubMed, Web of Science та Scopus. Остаточний вибір джерел засновано на судженнях авторів про їхню повноту і значущість для вирішення поставленої мети.

Результати та обговорення

Біологічна дія інсуліну, поліпептидного гормону, що виробляється бета-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, полягає у регуляції численних реакцій і мітогенних процесів [4, 34]. Крім того, інсулін відіграє важливу роль у гомеостазі і фізіології шкіри, однак точний механізм передачі сигналів гормону залишається суперечливим. За нормальних умов інсулін регулює рівновагу між проліферацією і диференціацією кератиноцитів, що необхідно для формування структур епідермісу.

ІР розглядають як порушену біологічну відповідь периферичних тканин організму (м'язової, жирової та печінкової) на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну [9, 42]. Сучасне поняття ІР не зводиться до параметрів, що характеризують не тільки зміни метаболізму вуглеводів,

а й обміну жирів, білків, функції клітин ендотелію, експресії генів та ін. Термін «інсулінорезистентність» не слід ототожнювати з «синдромом інсулінорезистентності» або «метаболічним синдромом», описаним G. Reaven, до якого входять порушення толерантності до глюкози, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, гіперкоагуляція, мікроальбумінурія і деякі системні порушення.

Унаслідок ІР підшлункова залоза продукує значно більше інсуліну, ніж зазвичай, але організм не використовує його ефективно. Цей стан (гіперінсулінемія) прискорює ліпогенез з посиленням синтезу вільних жирних кислот, знижує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), підвищує вміст лютеїнізувального і фолікулостимулювального гормонів, призводячи до збільшення вироблення яєчникових андрогенів і відповідно гіперандрогенії. Найчастішим гіперандрогенним розладом, тісно пов'язаним з ІР, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Клінічні ознаки гіперандрогенії – гірсутизм, андрогенетична алопеція, себорея, акне, інші ознаки вірилізації (огрубіння голосу, збільшення м'язової маси, кліторомегалія, зменшення розміру грудей, аменорея) є значущими для дерматолога, який часто першим діагностує цей стан.

На чутливість тканин до інсуліну впливають різноманітні чинники. До ІР призводить багато фізіологічних станів (пубертатний період, вагітність, старіння, нічний сон, гіподинамія), однак частіше її спричиняють патологічні стани. Крім ЦД 2, який зазвичай виникає на тлі наявної ІР, існує низка інших ендокринних патологій, асоційованих з ІР: СПКЯ, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Іценка–Кушинга, акромегалія, феохромоцитоматоз [34]. Також певну роль у розвитку ІР відіграє дефіцит тиреоїдних гормонів [2].

Резистентність до інсуліну відіграє роль і у розвитку деяких неендокринних захворювань (хронічна хвороба нирок, цироз печінки, ревматоїдний артрит, подагра тощо) [2, 4, 8].

В основі ІР лежить порушення рецепторних і пострецепторних механізмів передачі інсулінового сигналу. Зв'язування інсуліну з інсуліновим рецептором (Ір) призводить до автофосфорилування рецепторів і рекрутування адаптерних молекул, таких як субстрати рецептора інсуліну (ІрС 1–6) або Shc, що є пов'язуючими сайтами для ініціювання активації різних сигнальних каскадів – мітоген-активованої протеїнкінази (МАПК) і фосфатидилінозитол-3-кінази (ФІЗК) [9]. Ці шляхи не тільки регулюють метаболізм глюкози, ліпідів і білків, а також контролюють мітогенну відповідь через проліферацію, диференціювання та апоптоз.

Проведення інсулінового сигналу і відповідні реакції на нього є складним багатоетапним комплексом біохімічних реакцій, на кожному рівні може статися збій: мутація та зниження тирозинкіназної активності Ір, зниження та порушення регуляції активності ФІЗК, порушення вбудовування внутрішньоклітинного переносника глюкози (GLUT4) у мембрани клітин інсулінчутливих тканин [42]. Передача сигналів інсуліну знижується через посилене фосфорилування ІрС1, що зумовлює стійкість клітин до інсуліну. Відомо, що медіатори запалення, наприклад, цитокіни, можуть індукувати Ір через активацію ІрС-кіназ. За наявності хронічного запалення (наприклад, при акне або псоріазі) високі рівні прозапальних цитокінів активують р38 МАПК, що індукує Ір шляхом серинового фосфорилування ІрС, і водночас призводять до посиленої проліферації базальних кератиноцитів. У різних тканинах можуть бути різні механізми Ір. Зменшення кількості Ір виявляють на адипоцитах і значно меншою мірою — на міоцитах. Майже однакове зниження активності тирозинкінази Ір визначено у м'язових і жирових клітинах. Порушення транслокації GLUT-4 на плазматичну мембрану найбільш виражене в адипоцитах.

Найбільше клінічне значення має порушення чутливості до інсуліну м'язової, жирової та печінкової тканин. Ір м'язової тканини пов'язана зі збільшенням кількості тригліцеридів і порушенням метаболізму вільних жирних кислот, унаслідок чого у клітинах відбуваються розлади надходження та утилізації глюкози. Вільні жирні кислоти є також субстратом для синтезу тригліцеридів, чим зумовлюють розвиток гіпертригліцеридемії і посилення Ір. Крім того, відбувається зміна функції та зменшення кількості глюкозних транспортерів GLUT4 [9, 34].

Печінкова Ір зумовлена тим, що інсулін не справляє інгібуючої дії на глікогеногенез, унаслідок чого продукція глюкози клітинами печінки підвищується. Через надлишкове надходження вільних жирних кислот відбувається інгібування процесів транспорту та фосфорилування глюкози, а також активації глікогеногенезу, що призводить до зниження чутливості до інсуліну [5]. За Ір відбувається зміна активності ліпопротеїналіпази та печінкової тригліцеридліпази, що призводить до збільшення синтезу, секреції та порушення елімінації ліпопротеїнів дуже низької щільності, підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності та зниження ліпопротеїнів високої щільності.

Важливу роль у розвитку Ір відіграє запалення жирової тканини. Кількість людей із надмірною масою тіла у світі збільшується на 10 % кожних 10 років. Це дало підстави визначити

ожиріння як неінфекційну епідемію. Внаслідок ожиріння відбувається гіпертрофія адипоцитів, розвиваються клітинна інфільтрація, фіброз, зміни мікроциркуляції, секреції адипокінів, підвищення в крові неспецифічних маркерів запалення — С-реактивного білка, фібриногену, лейкоцитів. Адипоцити продукують адипоцитокіни (адипонектин, лептин, ліпокалін-2, ретинолзв'язуючий протеїн, резистин), фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α), інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-8, інгібітор активатора плазміногену 1-го типу, ангіотензин II, трансформуючий фактор росту, які можуть запускати процес запалення [8, 47]. Описано взаємозв'язок плазматичного вмісту адипонектину з різними клінічними та метаболічними показниками — негативна кореляція з індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії, рівнями глюкози та інсуліну плазми крові натще, індексом Ір НОМА-Ір [4]. У формуванні Ір також може брати участь і гіперлептинемія [5].

Найбільш точним методом, визнаним «золотим стандартом» оцінки Ір, є еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп. Однак цей метод достатньо трудомісткий і дорогавартісний, у широкій клінічній практиці його зазвичай не використовують [10, 24]. У нашій країні найчастіше застосовують індекс НОМА-Ір (Homeostasis Model Assessment), запропонований у 1985 р.: рівень інсуліну натще (мкОд/л) \times рівень глюкози плазми натще (ммоль/л)/22,5. Значення індексу Ір НОМА-Ір більше 2,7 свідчить про наявність Ір. Чітких критеріїв інтерпретації НОМА-Ір немає, але завжди слід враховувати — чим вище індекс Ір, тим більше виражена Ір [10].

Ір має широкий спектр клінічних виявів — *acanthosis nigricans*, акрохордони, гірсутизм та ін. Біологічна правдоподібність цієї асоціації спирається на те, що гіперінсулінемія активує прямо чи опосередковано рецептори інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), розташовані на фібробластах і кератиноцитах, стимулюючи їхню проліферацію [9]. Крім того, інсулін та IGF-1 збільшують синтез андрогенів яєчниками через підвищення локальної активності 17-гидроксилази та інгібування печінкового синтезу ГЗСГ, тим самим підвищує рівень вільного тестостерону.

Ір часто визначають у хворих як на звичайний псоріаз, так і псоріатичний артрит [6, 13, 16, 24]. Навіть у 27 % дітей препубертатного віку з псоріазом виявлена резистентність до інсуліну [18]. Інсулін відіграє важливу роль у регуляції кератиноцитів при псоріазі. У тканинній рідині псоріатичних бляшок встановлено підвищений рівень ІЛ-1 β . Останній активує р38 МАПК, що призводить до Ір, порушує інсулінозалежну диференціацію кератиноцитів та індукує їхню

проліферацію. Крім того, ІР, спричинена прозапальними цитокінами (ФНП- α , ІЛ-17, ІЛ-23 та ІЛ-6), збільшує експресію молекул адгезії, що спричиняє подальше прогресування процесу. Гіперінсулінемія є причиною дисфункції ендотелію при псоріазі та зумовлює атеросклеротичне ураження судин і підтверджується наявністю дисліпопротеїнемії з підвищенням у плазмі крові вмісту ліпопротеїнів низької щільності та зниженням — ліпопротеїнів високої щільності [16, 36].

Хронічне системне запалення також призводить до вироблення адипокінів вісцеральним жиром [21]. На даний час адипоцити розглядають не тільки як величезне сховище надлишкової енергії у формі жиру, а також як важливе джерело багатьох гормонів і цитокінів. Метааналіз досліджень адипокінів при псоріазі показав, що рівні лептину та резистину у хворих на псоріаз вищі, ніж у загальній популяції, тоді як вміст адипонектину — нижчий [31]. Адипонектин і лептин є сенсibiliзаторами інсуліну, що відіграють важливу роль у регуляції функції печінки, підшлункової залози, метаболізму глюкози, жирів та відновленні чутливості тканин до інсуліну. Зниження рівня адипонектину у пацієнтів із псоріазом і, як наслідок, ІР пов'язують з високим вмістом ФНП- α [13]. ФНП- α здатний індукувати дефекти інсулінового сигнального каскаду шляхом дії на адипоцити і м'язові клітини, погіршує передачу сигналів інсуліну через інгібування активності тирозинкінази Ір та пригнічує виділення з адипоцитів адипонектину. Визначено, що вміст сироваткового адипонектину (проти запальна молекула) негативно корелює з ІЛ-6 і ФНП- α . Крім того, у пацієнтів з МС визначено збільшений ІМТ, високий індекс площі та тяжкості псоріазу (PASI) і суттєве зниження рівня адипонектину [27].

У хворих на псоріаз з ожирінням, на відміну від пацієнтів без надмірної маси тіла, на тлі системного цитокинового запального стану (підвищення вмісту в 1,7 разу ФНП- α , в 1,3 разу ІЛ-1 β) зафіксовано підвищення більше ніж удвічі вмісту лептину [29]. Індукція лептину у хворих на псоріаз головним чином керується шляхом ІЛ-23/Th17. Ліпоцитокини, такі як лептин і адипонектин, дерегулюються подібним чином як при псоріазі, так і при ожирінні, висвітлюючи механізми можливої спільної асоціації з ІР, що спостерігають у пацієнтів. Крім того, ці адипокіни регулюють величезну різноманітність імунних функцій, відіграють активну роль у патофізіології псоріазу, тим самим підкреслюють тісний зв'язок імунологічних і метаболічних змін, зв'язування механізмів розвитку псоріазу та ІР. Аналіз зв'язку/асоціації між псоріазом та ІР за

НОМА-ІР на підставі обстеження 21 789 жінок у постменопаузі визначив, що резистентність до інсуліну може передувати підвищеному ризику псоріазу та пов'язана з ним [19].

Вважають, що тяжкість псоріазу є незалежним чинником ризику ІР, найсильніший зв'язок визначено у хворих без МС, у яких збережена функція бета-клітин підшлункової залози [43]. Одне з можливих пояснень цього факту полягає в тому, що в осіб без ожиріння високий рівень прозапальних цитокінів при тяжкому перебігу псоріазу відповідає за розвиток резистентності до інсуліну через модифікацію сигнального шляху інсуліну. Результати численних досліджень підкреслюють патогенетичний зв'язок між псоріазом, який вважають переддіабетичним станом, і цукровим діабетом. Імовірно, що ІР є провідним фактором захворювань, що супроводжують псоріаз [16, 25].

Асоціацію між ІР та псоріазом підтверджено і результатом нещодавнього дослідження про більш високу поширеність СПКЯ у хворих на псоріаз, ніж у жінок без псоріазу (47 % проти 11 %), наголошуючи, що у жінок з СПКЯ і дерматозом була висока ймовірність ІР, гіперінсулінемії та дисліпідемії, а також більш тяжкий стан шкіри, ніж у хворих тільки на псоріаз [33].

ІР позначено як важливий механізм, що спричиняє розвиток не тільки псоріазу, а й безпосередньо впливає на фенотипічні зміни епідермісу (гіперпроліферація та аномальна диференціація кератиноцитів) [17, 28]. Сигнальний шлях ФІЗК/Akt/mTOR визнано важливим у контролі епідермального гомеостазу. Механістична мішень рапаміцину (mTOR — mammalian target of rapamycin) зустрічається у двох різних мультібілкових комплексах, обидва з яких мають кіназу — mTORC1 і mTORC2. Доведено, що центральний посередник передачі сигналу ФІЗК/Akt гіперактивований в ураженій та неушкодженій шкірі пацієнтів із псоріазом, а сигнальні молекули (S6K-1, рибосомний білок S6 і 4E-BP1) активуються лише в супрабазальних шарах пошкодженої шкіри. Гіперактивація mTORC1 у базальному шарі може свідчити про участь у посиленій проліферації псоріатичних кератиноцитів, тоді як надбазальна гіперактивація комплексу — в аберрантній диференціації. Визначено, що ІЛ-1 β , ІЛ-17A, ФНП- α призводять до активації сигнального каскаду mTORC1.

Останнім часом зростає інтерес до встановлення можливого зв'язку між акне та резистентністю до інсуліну [12, 24]. Акне — одне з найбільш поширених захворювань шкіри, однак воно може бути компонентом системних захворювань або синдромів, що зазвичай пов'язані з ІР [39, 46, 49].

Це стосується SAHA-синдрому (симптомокомплекс себорея, акне, гірсутизм, алопеція), СПКЯ, синдрому HAIR-AN (поєднання гіперандрогенії, IP і чорного акантозу). Гіперандрогенія, гіперінсулінемія та підвищений рівень IGF-1 відіграють важливу роль у розвитку акне. Багато факторів транскрипції, наприклад, FoxO1, 1,25-дигідроксивітамін D, кальцій, пов'язані із синтезом шкірного сала [12, 21, 28].

Оскільки рецептори інсуліну/IGF-1 експресуються в епідермальних кератиноцитах, гіперінсулінемія може призвести до збільшення проліферації акроїнфундибулярних кератиноцитів у протоці сально-волосяного фолікула, недостатності кінцевого диференціювання корнеоцитів, тим самим зумовлює фолікулярний гіперкератоз. Інсулін також стимулює синтез андрогенів, призводить до збільшення продукції шкірного сала і корелює з тяжкістю акне [41]. IGF-1 здатний стимулювати 5 α -редуктазу, посилювати андроген-рецепторну трансдукцію сигналу і синтез андрогенів наднирковими і статевими залозами, проліферацію і ліпогенез себоцитів шляхом активації ФІЗК [21, 46].

Найбільш поширеним і відомим захворюванням, що пов'язує IP та акне, є СПКЯ [38, 49]. У 70 % випадків діагностують акне, причому у 19–37 % жінок захворювання має помірний або тяжкий перебіг. Акне, що виникають або зберігаються у дорослому віці (пізні акне) і резистентні до традиційної терапії, часто зумовлені СПКЯ. У жінок встановлено порушення метаболізму андрогенів та естрогенів, а також контролю синтезу андрогенів. Крім того, СПКЯ асоціюється з периферичною IP та гіперінсулінемією.

Західна дієта та спосіб життя є точками дотику між акне, IP та МС [14, 35]. Ключовим молекулярним зв'язком цих процесів є сигнальний шлях mTORC1, активну участь беруть сигнальні шляхи ФІЗК, FoxO1, рецептори андрогенів, інсулін та IGF-1. Тісний зв'язок між акне та IP підтверджено в дослідженнях, результати яких показали, що прості вуглеводи та інсулінотропне молоко/молочні продукти пов'язані з ЦД і можуть спричинити акне за рахунок посилення передачі сигналів інсулін/IGF-1 та збільшення ІМТ. У пацієнтів з акне виявлено підвищення рівня сироваткової глюкози та інсуліну, надлишкову масу тіла, а також IP [35, 49].

Дійсно, акне відсутні у популяціях, які споживають менше інсулінотропних продуктів, включають зернові, молоко та молочні продукти (палеолітична дієта) і демонструють набагато слабшу передачу сигналів інсуліну/IGF-1. І навпаки, західна дієта характеризується високим глікемічним навантаженням та підвищеним

рівнем молочного білка, що містить велику кількість амінокислот з розгалуженими ланцюгами (лейцин, ізолейцин, валін). Ці дієтичні подразники здатні надмірно стимулювати mTORC1 [35, 39]. Активація передачі сигналів бере участь у патогенезі вульгарних та пізніх акне шляхом зміни гомеостазу сальних залоз зі стимулюванням клітинного росту і проліферації та IP через активацію кінази S6K1, що негативно контролює передачу сигналів інсуліну і рівень фосфорилювання IpC-1 [22]. Є докази того, що дієта з низьким глікемічним навантаженням може зменшити розмір сальних залоз, запалення та експресію прозапального IL-8, демонструючи позитивний вплив на клінічний перебіг та інтенсивність вироблення шкірного сала при акне [14]. Враховуючи метаболічні та ендокринні розлади при акне, дерматологи мають запроваджувати дієтичні обмеження, нові стратегії лікування, щоб запобігти більш серйозним захворюванням, зумовленим дерегуляцією сигналів mTORC1, таким як ожиріння, ЦД і рак передміхурової залози.

Андрогенетична алопеція (АГА) чи випадіння волосся за чоловічим і жіночим типами є найпоширенішою формою алопеції, що уражає 85 % чоловіків і 50 % жінок. АГА зумовлена кількома чинниками — генетичними, гормональними, судинними, однак точна причина залишається невизначеною [20, 23, 26]. Деякі дослідники зазначають, що АГА пов'язана із системними захворюваннями, такими як МС, ендокринні захворювання та психічні розлади. Метааналіз показав зв'язок між АГА, ризиком розвитку ішемічної хвороби серця та серцево-судинними факторами ризику у чоловіків і жінок [20, 22, 50]. АГА вважають незалежним предиктором смертності від ЦД 2 та серцево-судинних захворювань [50].

Механізми, що лежать в основі зв'язку між АГА і МС, є складними і остаточно не вивченими. Збільшення вироблення тестостерону, посилене перетворення тестостерону в дигідротестостерон і підвищена транскрипційна активність андрогенного рецептора призводять до скорочення фази анагену. Андрогени впливають на метаболізм, ініціюють збільшення кількості вісцерального жиру, підвищують рівень холестерину низької щільності і глюкози натще, замикаючи коло проблем. Своєю чергою резистентність до інсуліну та зниження вироблення печінкою ГЗСГ підвищують рівень вільних андрогенів, що призводить до мініатюризації фолікулів та алопеції.

МС у пацієнтів з АГА зустрічається в 4,6 рази частіше порівняно з показником у контрольній групі, у хворих змінні метаболічні профілі — ІМТ, окружність талії, рівень глюкози натще, ліпідів крові та артеріальний тиск [44]. У паці-

ентів з тяжкою АГА у 6 разів частіше виникають порушення рівня глюкози натще, значно вищі значення сироваткового інсуліну натще порівняно з показниками у хворих з легкою або помірною алопецією [24, 39]. Інсулін відіграє певну роль у регуляції шкірного метаболізму андрогенів і циклу росту волосся. Виявлено статистично значущий зв'язок між тяжкістю АГА та рівнем інсуліну натще [11].

Із усіх цитокінів або факторів росту, які відіграють роль у функціонуванні сально-волоссяного фолікула, відомо, що IGF-1 регулюється андрогенами. IGF-1 є одним із найпотужніших природних активаторів сигнального шляху протеїнкінази В, стимулятором клітинного росту, проліферації та потужним інгібітором запрограмованої клітинної смерті. IGF1 регулює перехід від анагену до катагену під час циклу росту волоссяного фолікула. Виявлено, що клітини дермального сосочка фолікула шкіри голови у жінок, що втрачають волосся, експресують значно менше IGF-1 та рецепторів IGF1, IGF1R-2 та IGF1R-4, ніж їхні аналоги з ділянок шкіри, які не лисіють. Зниження регуляції IGF-1 може бути одним із важливих механізмів, що призводять до облісіння у чоловіків та жінок [26].

ІР також може впливати на кровообіг шкіри голови, спричиняючи вазоконстрикцію кровеносних капілярів зі зниженим кровотоком і, отже, прогресування АГА. Підшкірний кровотік зменшується при ранньому чоловічому облісінні порівняно зі шкірою голови з волоссям. Мікросудинна недостатність з локальною тканинною гіпоксією на безволосистій ділянці шкіри голови призводить до дефіциту нутрієнтів волоссяних фолікулів скальпа, що посилює ефект ДГТ на мініатюризацію фолікулів [22].

Існують публікації про значне підвищення ризику гіперінсулінемії та розлади, пов'язані з ІР, такі як ожиріння, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія у чоловіків із раннім початком АГА (молодше 35 років), порівняно з показником в контрольній групі пацієнтів відповідного віку, що підтверджує гіпотезу, що рання алопеція може бути клінічним маркером ІР. У чоловіків віком до 35 років з АГА значно гірший гліколіпідний профіль, вищі значення ІМТ і гормональ-

на картина, яка схожа на таку у жінок з СПКЯ [31, 50]. Високий рівень дигідроепіандростерону сульфату може мати біохімічну особливість чоловічого еквівалента СПКЯ. Крім того, АГА у чоловіків з раннім початком характеризується більш високим рівнем андрогенів і високочутливого С-реактивного білка і нижчим рівнем 25-гідроксिवітаміну D [31], у жінок з утратою волосся — дисліпідемією і гіперінсулінемією [37]. Із андрогенами, IGF-1 та інсуліном позитивно пов'язані не тільки випадіння волосся у чоловіків до 45 років, а також колоректальна неоплазія [30].

Питання щодо АГА в дитячій популяції рідко обговорюють у літературі. За останнє століття початок адренархе і статеве дозрівання змістилися в бік молодшого віку, найімовірніше, внаслідок гіперінсулінемічної дієти та збільшення гормонального впливу. Визначено, що у підлітків 14–17 років найпоширенішим чинником ризику випадіння волосся є ожиріння або надмірна маса тіла (47,8 %), ІР (21,7 %), високий рівень глюкози в крові натщесерце (13 %), високий артеріальний тиск (4,4 %) і порушення ліпідного спектра (4,4 %) [40].

Зниження чутливості до інсуліну у пацієнтів будь-якого віку бере участь у регуляції метаболізму андрогенів і циклу росту волосся, сприяє мініатюризації волоссяних фолікулів. АГА є маркером ІР [24]. У хворих з АГА, особливо із раннім початком, рекомендовано визначати ІР та інші компоненти МС для раннього виявлення та контролю серцево-судинних факторів ризику.

Висновки

ІР розглядають як важливий незалежний чинник розвитку багатьох запальних захворювань шкіри, що чинить дію як самостійно, так і через пов'язані з нею метаболічні порушення. Встановлено, що надмірна маса тіла й ожиріння значною мірою пов'язані з ІР та несприятливим перебігом дерматозів, тому у хворих доцільно визначати НОМА-ІР. Численні молекулярні фактори відповідальні за тісний зв'язок ІР з МС, при цьому адипокіни відіграють ключову роль. Тяжкість хронічних запальних дерматозів (псоріаз, акне дорослих та АГА) вважають незалежним предиктором ІР.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування статті — Л.А. Болотна; пошук матеріалу, написання тексту — О.І. Саріан; аналіз даних літератури, формулювання висновків — Я.О. Ємченко.

Список літератури

1. Бондаренко ОО, Сорочка МІ. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання проблеми. Здоб клінік і експеримент. 2018;3:13-19.
2. Вацеба ТС, Скришник НВ, Дідушко ОМ. Значення цитокінового дисбалансу у формуванні інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз. Art of medicine. 2017;3(3):48-53.
3. Ємченко ЯО, Шейкін КО, Кайдашев ПП, Гайдучок ПГ. Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2021;1:5-14. doi: 10.30978/UJDVK2021-1-73.
4. Левчук НІ. Біохімічні і молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини. Ендокринолог. 2020;25(3):243-250. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25.3.243.
5. Ляшук РП, Ляшук ПМ. Метаболічний синдром як міждисциплінарна проблема (огляд літератури). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(7):499-502. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115748.
6. Паньків ІВ. Інсулінорезистентність у хворих на псоріаз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(7):570-574. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244973.
7. Порошина АА, Юрковський АМ, Бакалець НФ. Коморбідна патологія серцево-судинної системи у пацієнтів, страждаючих на обмежену склеродермію. Проблеми здоров'я і екології. 2020;2(64):57-63.
8. Степанов ЮМ, Діденко ВІ, Татарчук ОМ, та ін. Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в опіюванні неалкогольної жирової хвороби печінки. Патол. 2022;19(1):5-11.
9. Тронько НД, Ковзун ЕІ, Пушкарев ВВ, та др. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну (частина 1). Ендокринолог. 2018;23(3):269-280.
10. Урбанович АМ, Максимець ТА, Скларова ОЄ. Діагностична цінність опосередкованих індексів інсулінорезистентності у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця на тлі ожиріння з нормальним рівнем глюкози натще. Пробл ендокрин патол. 2019;68(2):66-72. doi: 10.21856/j-PER.2019.2.10.
11. Abdelmawla MY, Esawya AM, et al. Insulin resistance in androgenetic alopecia and acne vulgaris. Egypt J Dermatol Venereol. 2019;39:83-88. doi: 10.4103/ejdv.ejdv_28_18.
12. Ambalal SM. Metabolic syndrome and skin: Interactions and implications. Ind J Dermatol. 2022;67(2):138-145. PMID: 36092223 PMCID: PMC9455100.
13. Bai F, Zheng W, Dong Y, et al. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2018;9:1266-1278. doi: 10.18632/oncotarget.22260.
14. Baldwin H, Tan J. Effects of Diet on acne and its response to treatment. Am J Clin Dermatol. 2021;22:55-65. doi: 10.1007/s40257-020-00542-y.
15. Begüm Ünlü, Ümit Türsen. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. Clinics Dermatol. 2017. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.012.
16. Brazzelli V, Maffioli P, Bolcato V, et al. Psoriasis and diabetes, a dangerous association: evaluation of insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk biomarkers. Front Med. 2021;23. doi: 10.3389/fmed.2021.605691.
17. Buerger C. Epidermal mTORC1 signaling contributes to the pathogenesis of psoriasis and could serve as a therapeutic target. Front Immunol. 2018;9:2786. doi: 10.3389/fimmu.2018.02786.
18. Caroppo F, Galderisi A, Ventura L, Fortina AB. Metabolic syndrome and insulin resistance in pre-pubertal children with psoriasis. Eur J Pediatr. 2021;180(6):1739-1745. doi: 10.1007/s00431-020-03924-w.
19. Chan AA, Li H, Li W, et al. Association between baseline insulin resistance and psoriasis incidence: the women's health initiative. Arch Dermatol Res. 2022;314:869-880. doi: 10.1007/s00403-021-02298-9.
20. Chen S, Xie X, Zhang G, Zhang Y. Comorbidities in androgenetic alopecia: a comprehensive review. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12:2233-2247. doi: 10.1007/s13555-022-00799-7.
21. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. Brit J Dermatol. 2019;181:677-690. doi: 10.1111/bjd.17981.
22. Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, et al. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. Int J Women's Dermatol. 2018;4:203-211. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.05.001.
23. Frommei M, Schneider CV, Schlapbach C, et al. Comorbidities in lichen planus by phenotype-wide association study in two biobank population cohorts. Brit J Dermatol. 2022;187(5):722-729. doi: 10.1111/bjd.21762.
24. Gonzalez-Saldivar G, Rodriguez-Gutierrez R, Ocampo-Candiani G, et al. Skin manifestations of insulin resistance: from a biochemical stance to a clinical diagnosis and management. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7:37-51. doi: 10.1007/s13555-016-0160-3.
25. Gyldenløve M, Storgaard H, Holst JJ, et al. Patients with psoriasis are insulin resistant. J Am Acad Dermatol. 2015;72:599-60. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.004.
26. Hamam MA, Yasien HA, Mahmoud SF, Elsharif SA. Role of insulin-like growth factor-1 receptor in female androgenetic alopecia. Menoufia Med J. 2020;33:253-256. http://www.mmj.eg.net/text.asp?2020/33/1/253/281267.
27. Hao Y, Zhu Y-J, Zou S, et al. Metabolic syndrome and psoriasis: mechanisms and future directions. Front Immunol. 2021;12:711060. doi: 10.3389/fimmu.2021.711060.
28. Hu Y, Zhu Y, Lian N, et al. Metabolic Syndrome and skin diseases. Front Endocrinol. 2019;10:788. doi: 10.3389/fendo.2019.00788.
29. Hwang J, Yoo JA, Yoon H, et al. The role of leptin in the association between obesity and psoriasis. Biomol Ther. 2021;29(1):11-21. doi: 10.4062/biomolther.2020.054.
30. Keum N, Cao Y, Lee DH, et al. Male pattern baldness and risk of colorectal neoplasia. Brit J Cancer. 2016;114:110-117. doi: 10.1038/bjc.2015.438.
31. Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. Impaired metabolic effects of metformin in men with early-onset androgenic alopecia. Pharmacol Rep. 2022;74:216-228. doi: 10.1007/s43440-021-00347-8.
32. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum leptin, resistin, and adiponectin concentrations in psoriasis: a meta-analysis of observational studies. Dermatol. 2017;233:378-389. doi: 10.1159/000481882.
33. Lee T-H, Wu Ch-H, Chen M-L, et al. Risk of psoriasis in patients with polycystic ovary syndrome: a national population-based cohort study. J Clin Med. 2020;9(6):1947. doi: 10.3390/jcm9061947.
34. Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.
35. Melnik BC. Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. Clin Dermatol. 2018;36:29-40. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.006.
36. Merzel Šabovic EK, Starbek Zorko M, Janic M. Killing two birds with one stone: potential therapies targeting psoriasis and atherosclerosis at the same time. Int J Mol Sci. 2022;23(12):6648. doi: 10.3390/ijms23126648.
37. Mohamad NE, Ebid RO, Mahmoud WA, El-Rahem SA. Role of insulin resistance in males with early androgenetic alopecia. Clin Dermatol Open Access J. 2017;2(1). doi: 10.23880/cdoaj16000112.
38. Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(1):17-21. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.17.
39. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin Resistance and Skin Diseases. ScientificWorldJournal. 2015;2015:479354. doi: 10.1155/2015/479354.
40. Özcan D. Pediatric androgenetic alopecia: a retrospective review of clinical characteristics, hormonal assays and meta-

- bolic syndrome risk factors in 23 patients. *An Bras Dermatol.* 2022;97(2):166-172. doi: 10.1016/j.abd.2021.06.006.
41. Pektas SD, Cinar N, Duman DD, et al. The relationship among androgens, insulin resistance and ghrelin polymorphisms in post-adolescent male patients with severe acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):800-809. doi: 10.5114/ada.2020.100492.
 42. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
 43. Polic MV, Miskulin M, Smolic M, et al. Psoriasis Severity – a risk factor of insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Int J Envir Res Pub Health.* 2018;15:1486. doi: 10.3390/ijerph15071486.
 44. Qiu Y, Zhou X, Fu S, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between metabolic syndrome and androgenetic alopecia. *Acta Dermatol Venereol.* 2022;102:adv00645. doi: 10.2340/actadv.v101.1012.
 45. Qureshi A, Friedman A. Comorbidities in dermatology: what's real and what's not. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):65-71. doi: 10.1016/j.det.2018.07.007.
 46. Sadowska-Przytocka A, Gruszczyńska M, Ostalowska A, et al. Insulin resistance in the course of acne – literature review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(2):231-238. doi: 10.5114/ada.2021.107101.
 47. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1538-1550. doi: 10.1172/JCI96139.
 48. Stefanadi ES, Dimitrakakis G, Antoniou C-K, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:9-13. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
 49. Stewart TJ, Bazergy C. Hormonal and dietary factors in acne vulgaris versus controls. *Dermatoendocrinol.* 2018;10(1):e1442160. doi: 10.1080/19381980.2018.1442160.
 50. Tilwani MR, Naina K, Dogra NK, et al. Severe androgenetic alopecia as a maker of metabolic syndrome in male patients of androgenetic alopecia: a hospital based case control study. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(2):601-606. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20170159.

L.A. Bolotna¹, O.I. Sarian¹, Ya.O. Yemchenko²

¹Kharkiv National Medical University

²Poltava Medical State University

Insulin resistance and chronic inflammatory dermatoses

Recently, the impact of insulin resistance (IR) on the possibility of increasing the risk of skin diseases has attracted increasing attention of scientists. The causes of comorbid conditions have not been finally clarified. Determining the role of IR in the mechanism of development of dermatoses can affect the diagnosis and effectiveness of treatment.

Objective – to analyze literary sources that highlight research on the relationship between IR and some diseases of the skin and its appendages, as well as to find out possible mechanisms of interaction.

Materials and methods. The literature search was carried out using key words (IR, psoriasis, acne, adult acne, androgenetic alopecia, pathogenesis), sources from the databases of V.I. Vernadskyi National Library of Ukraine, PubMed, Web of Science and Scopus. Preference was given to sources published in the last 5 years.

Results and discussion. The literature review presents a specific and possible relationship between the development of psoriasis, acne vulgaris, acne tarda, androgenetic alopecia and IR based on updated data. IR is considered as a disturbed biological response of the body's peripheral tissues (muscle, fat, and liver) to the influence of endogenous or exogenous insulin. Analysis of the literature proved that patients with chronic dermatoses have a high risk of developing IR. There are multiple molecular factors responsible for the close association of IR with the metabolic syndrome. Adipokines play a key role in both conditions.

Conclusions. IR is an important independent factor in the development of many inflammatory skin diseases, acting both independently and through associated metabolic disorders. It has been established that excess body weight and obesity are significantly associated with IR and the adverse course of dermatoses, so it is advisable for patients to determine HOMAIR. The severity of chronic inflammatory dermatoses (psoriasis, adult acne, and AGA) is considered an independent predictor of IR.

Keywords: insulin resistance, psoriasis, acne, androgenetic alopecia, pathogenesis.

Стаття надійшла до редакції / Received 08.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 01.03.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;1:61-68. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-61.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;1:61-68. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-61>.

Дані про авторів / Author's informations

Болотна Людмила Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

<https://orcid.org/0000-0002-7357-5652>

61022, Харків, просп. Науки, 4

E-mail: l.a.bolotna@gmail.com

Саріан Олена Ігорівна, к. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

<https://orcid.org/0000-0001-7582-1813>

E-mail: elensarian@gmail.com

Ємченко Яна Олександрівна, д. мед. н., доц., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб

<https://orcid.org/0000-0003-1207-6777>

E-mail: ya.yemchenko@pdmu.edu.ua



Пам'яті професора Вікторії Олександрівни Савоськіної

Двадцять сьомого листопада 2023 року пішла з життя професор кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, член Президії Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів Вікторія Олександрівна Савоськіна.

Вікторія Олександрівна народилася 9 травня 1965 року в м. Харкові. У 1982–1988 рр. навчалася в Харківському медичному інституті, який закінчила з відзнакою. В 1988–1990 рр. проходила навчання в клінічній ординатурі Харківського медичного інституту за спеціальністю «шкірні та венеричні хвороби». В 1990 р. вступила до аспірантури на кафедру венерології Українського інституту удосконалення лікарів. У березні 1993 р. під керівництвом професора І.І. Маврова захистила кандидатську дисертацію на тему «Діагностика і фармакологічна корекція порушень обміну кальцію у хворих хронічним хламідіозом». Із 1993 до 1998 р. працювала асистентом, із 1998 до 2011 р. обіймала посаду доцента кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти. 26 жовтня 2000 р. В.О. Савоськіній було присвоєно вчене звання доцента кафедри дерматовенерології. Із 2011 до 2022 р. працювала доцентом кафедри дерматовенерології та ВІЛ/СНІДу Харківської

медичної академії післядипломної освіти (у 2021 р. кафедру було перейменовано в кафедру дерматовенерології та хірургічної дерматології). З 15.12.22 до 27.11.23 працювала професором кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету. Упродовж 23 років Вікторія Олександрівна була завідувачем кафедри.

Вікторія Олександрівна Савоськіна — лікар-дерматовенеролог вищої категорії, дитячий дерматовенеролог вищої категорії, лікар-онколог першої категорії, хірург-дерматолог. Є авторкою 133 наукових праць, 1 монографії, 16 навчальних посібників та 2 патентів України.

Вікторія Олександрівна мала заслужений авторитет серед колег дерматовенерологів України. Її доповіді на фахових науково-практичних конференціях були завжди на високому науково-методичному рівні. Усе своє життя вона присвятила викладацькій і клінічній роботі й була прекрасним педагогом, кваліфікованим лікарем, енергійною людиною, чуйним другом і надійною колегою для кожного, хто мав щастя працювати поруч із нею.

Світла пам'ять про педагога і лікаря, мудру, доброзичливу та авторитетну людину житиме вічно в серцях колег і учнів Вікторії Олександрівни Савоськіної.

*Президія Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів
Члени Харківського обласного осередку УАЛДВК*

*Співробітники кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології
навчально-наукового інституту післядипломної освіти
Харківського національного медичного університету*

Редколегія «Українського журналу дерматології, венерології, косметології»

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 персоніфікувати 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 задування 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: постановку 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 Гельсінкській 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, наприклад (Ukrainian).

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://pasport.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