

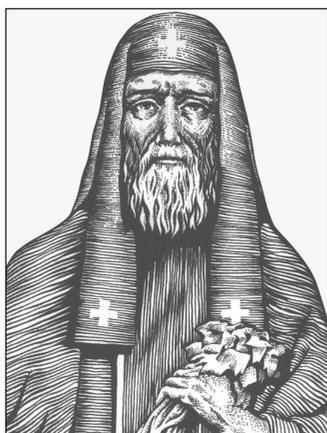
# Український журнал дерматології венерології косметології

**№ 3 (30)  
вересень 2008 р.**

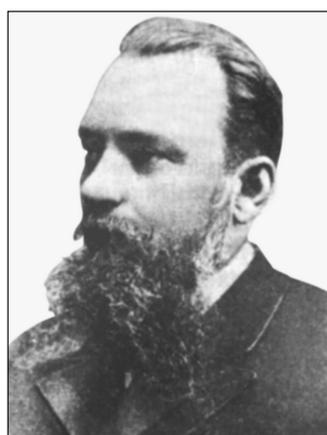
Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии  
Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology

## науково-практичне видання

**Головний редактор В. Г. Коляденко**



**Преподобний  
Агапіт Печерський,**  
найвідоміший цілитель  
Київської Русі XI ст.



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

## ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

**Москаленко В.Ф.**

ректор НМУ імені О.О. Богомольця,  
член-кореспондент АМН України,  
професор

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бережна Н.М.

Боднар П.М.

Глухенький Б.Т.

Головченко Д.Я.

Драннік Г.М.

Коган Б.Г.

Мавров І.І.

Никула Т.Д.

Степаненко В.І.  
заступник головного редактора

Чекман І.С.

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Айзятюлов Р.Ф. (Донецьк)

Андрашко Ю.В. (Ужгород)

Афоніна Г.Б. (США)

Бочаров В.А. (Суми)

Буянова О.В. (Івано-Франківськ)

Волощенко І.І. (Київ)

Глінський Вецлав (Польща)

Городиловський Н.Є. (Львів)

Грандо Сергій (США)

Гребенніков В.А. (Росія)

Гуркевич Ганна (Польща)

Дащук А.М. (Харків)

Дудченко М.О. (Полтава)

Зайченко О. І. (Львів)

Танстол Іня (США)

Каденко О.А. (Хмельницький)

Калюжна Л.Д. (Київ)

Кац Стефан (США)

Клименко М.Н. (Київ)

Кравченко В.Г. (Полтава)

Кубанова Г.О. (Росія)

Лабінський Р.В. (Львів)

Лебедюк М.М. (Одеса)

Лобанов Г.Ф. (Київ)

Ляшенко І.Н. (Вінниця)

Притуло О.О. (Сімферополь)

Проценко Т.В. (Донецьк)

Радіонов В.Г. (Луганськ)

Рахматов А.Б. (Узбекистан)

Рибалко М.Ф. (Херсон)

Рижко П.П. (Харків)

Романенко В.М. (Донецьк)

Рубінс Андріс (Латвія)

Склярів В.І. (Житомир)

Скрипкін Ю.К. (Росія)

Федотов В.П. (Дніпропетровськ)

Фучіжи І.С. (Одеса)

Хара О.І. (Тернопіль)

Чінов Г.П. (Сімферополь)

Яблонська Стефанія (Польща)

Яговдік М.З. (Білорусь)

Відповідальний секретар

Пуришкіна О.Д.

## Засновники

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

Українська асоціація лікарів-  
дерматовенерологів і косметологів

ПП «ІНПОЛ АТМ»

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13586-2560ПР від 16.01.2008 р.

Журнал внесено до переліку  
фахових видань з медичних наук  
Постанова Президії ВАК України  
№ 1-05/6 від 24.06.2002 р.

Рекомендовано  
Вченою Радою  
НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
Протокол № 1 від 27.08.2008 р.

Періодичність — 4 рази на рік

Видавець  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Керівник проекту  
Поліщук А.В.

Відповідальний секретар  
Берник О.М.

Друк  
ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»,  
м. Київ-151, вул. Сурикова, 3/3  
Замовлення № 0308Д  
Ум. друк. арк. 13,95

Наклад — 2000 прим.

Адреса для листування  
01030, м. Київ,  
вул. М. Коцюбинського, 8-а

Телефони редакції  
(044) 465-30-83, 278-46-69,  
406-29-13

E-mail: [vitalpol@i.com.ua](mailto:vitalpol@i.com.ua)

Усі права стосовно опублікованих статей залишено за видавцем. Передрук можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст рекламних матеріалів — рекламодавці.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікацій у даному виданні.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В.О. Сердюковим.

© Український журнал  
дерматології, венерології,  
косметології, 2008

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2008

[www.ujdvc.com.ua](http://www.ujdvc.com.ua)

**ДЕРМАТОЛОГІЯ**

- 5 РОЛЬ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ  
ТА ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ  
У ФОРМУВАННІ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ  
У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ  
**І.С. Лемко, Ю.В. Андрашко, М.Л. Габор, О.І. Небесник**
- 9 ОСОБЛИВОСТІ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ  
БІОЛОГІЧНИХ СУБСТРАТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ  
РЕЦИДИВУЮЧІ ДЕРМАТОЗИ (ПСОРИАЗ, ЕКЗЕМУ)  
**Т.П. Височанська, О.І. Денисенко**
- 14 АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗВ'ЯЗКІВ ПОКАЗНИКІВ ПАЛЬЦЕВОЇ  
І ДОЛОННОЇ ДЕРМАТОГЛІФІКИ  
ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ НА ПСОРИАЗ  
**С.В. Дмитренко**
- 18 52-ТИЖНЕВЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ДВОКОМПОНЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ  
КАЛЬЦИПОТРИОЛУ/БЕТАМЕТАЗОНУ ДИПРОПІОНАТУ («ДОВОБЕТ»/«ДАЙВОБЕТ»/«ТАКЛОНЕКСТ»)  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУЛЬГАРНІЙ ПСОРИАЗ  
**К. Kragballe, J. Austad, L. Barnes, A. Bibby, M. de la Brassinne, F. Cambazard,  
C. Fleming, H. Heikkila, D. Jolliffe, J. Peyri, A., Svensson, J. Toole, G. Wozel**
- 24 ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРУЖНОГО КОРТИКОСТЕРОИДА —  
МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА  
**R. Scherer, K. Nowok et al.**
- 29 ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА МЕХАНІЗМИ КОСТИМУЛЯЦІЇ ІМУНІТЕТУ  
В ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ  
**П.В. Чернишов**
- 34 ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА  
В ОСТРЫЙ ПЕРИОД  
**С.Н. Неделская, Е.Д. Кузнецова, И.В. Солодова, В.И. Мазур, Т.Г. Бессикало**
- 38 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ «МОМЕТАЗОНУ™»  
В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ  
**К.С. Шмелькова**
- 41 ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ТЕРАПІЯ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ  
З УРАХУВАННЯМ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ  
ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗАХВОРЮВАННЯ  
**Л.В. Юрлова**
- 46 СУЧАСНА ТЕРАПІЯ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ  
ФОРМАХ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ (АКНЕ)  
І АКНЕПОДІБНИХ ДЕРМАТОЗАХ (РОЗАЦЕА, ДЕМОДИКОЗ)  
ТА РАЦІОНАЛЬНІ ДІАГНОСТИЧНІ Й ЛІКУВАЛЬНІ  
ЗАХОДИ З ПІДВИЩЕННЯ ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ  
**А.В. Клименко, В.І. Степаненко**
- 58 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПСИХІЧНИМИ СТАНАМИ  
ТА ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШКІРИ  
З ПОЗИЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ДІАГНОЗУ  
**Н.В. Коляденко**

**КОСМЕТОЛОГІЯ**

- 63 «ИЗОТРЕКСИН» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ПРИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ  
**Т.В. Проценко, Л.А. Лебединская, О.А. Проценко**
- 65 МЕЗОТЕРАПІЯ ПРИ РУБЦЕВИХ ПОСТАКНЕ  
У ПАЦІЄНТІВ З ВУГРОВОЮ ХВОРОБОЮ  
**Л.Я. Федорич, В.І. Степаненко, П.В. Федорич**
- 69 АЗИТРОМІЦІН: НОВА ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ  
ПРИ АКНЕ У ЮНАКІВ  
**F. Bardazzi, F. Savoia, G. Parente, M. Tabanelli, R. Balestri, G. Spadola, E. Dika**

- 73 ТОПИЧЕСКИЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ  
В ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ:  
ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА  
**Н.Г. Белаш**

#### **МІКОЛОГІЯ**

- 76 МАЛАСЕЗІЙНО-ОБТЯЖЕНІ ДЕРМАТОЗИ:  
АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ  
ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ І ЗОВНІШНЬОЇ ТЕРАПІЇ  
**В.Г. Кравченко**
- 80 НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ  
ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ  
**Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова, И.А. Безрученко**
- 84 ДО ПРОБЛЕМИ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ ОНІХОМІКОЗІВ  
**О.І. Зайченко, О.О. Ващенко, Т.Г. Калинюк, К.Ф. Ващенко**
- 87 МІКОЗИ СТУПЕНЬ:  
РОЛЬ ЛІКУВАННЯ СУПУТНІХ ХВОРОБ У ВИДУЖУВАННІ  
**О.В. Іванина**

#### **ВЕНЕРОЛОГІЯ**

- 90 РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ ЕФЕКТ ДИНАМІЧНОЇ  
ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ  
У КОМПЛЕКСНОМУ ОПТИМІЗОВАНОМУ ЛІКУВАННІ  
ПРИ БОЛЬОВОМУ СУГЛОБОВОМУ СИНДРОМІ  
(НА МОДЕЛІ ХВОРОБИ РЕЙТЕРА)  
**В.Г. Коляденко, Г.Ф. Лобанов, А.І. Шелюженко**
- 96 КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОГО КАНАЛА  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)  
**Подготовил Василий Олейник**
- 102 БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ.  
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ  
**П.В. Федорич, А.О. Корнієнко, Л.Я. Федорич**
- 106 ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
MYSORPLASMA GENITALIUM-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ  
У МУЖЧИН. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ  
**М.В. Сухорукова, А.В. Гуцин, Д.Л. Вознесенский, И.В. Малев**

#### **МЕНЕДЖМЕНТ У МЕДИЦИНІ**

- 113 ТАЙМ-МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ  
КАК ПУТЬ ВЗАИМОСВЯЗИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ В АЛГОРИТМЕ:  
ВРАЧ — ПАЦИЕНТ — ЛЕКАРСТВО  
**Н.И. Рыжко, А.С. Шевченко**

#### **ЮБІЛЕЇ**

- 116 До 70-РІЧЧЯ ВОЛОДИМИРА ГРИГОРОВИЧА КРАВЧЕНКА
- 118 До 70-РІЧЧЯ ВАСИЛЯ СВИХІЙОВИЧА ТКАЧА
- 119 До 55-РІЧЧЯ АРКАДІЯ АРТУРОВИЧА ФРАНКЕНБЕРГА

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

УДК 616.517:615.272.4.014.43+577.15+016

# РОЛЬ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ФОРМУВАННІ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

*І.С. Лемко, Ю.В. Андрашко, М.Л. Габор, О.І. Небесник*Науково-практичне об'єднання «Реабілітація» МОЗ України, Ужгород  
Ужгородський національний університет**Ключові слова:** псоріаз, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

Псоріаз є одним з найпоширеніших хронічних, рецидивуючих дерматозів мультифакторного генезу з домінуючим значенням спадкового чинника. Частка цього дерматозу становить 8—15% усієї патології шкіри [5, 6, 11].

Вивчення аспектів патогенезу псоріазу на сучасному рівні неможливе без глибокого розуміння ролі метаболічних механізмів, зокрема в системі перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантний захист, які становлять основу багатьох патологічних реакцій організму людини. Результати останніх досліджень довели важливу роль порушень метаболізму ліпідів і перекисного дисбалансу в патогенезі псоріазу [2, 13]. Ліпіди та фосfolіпіди є невідмінним компонентом клітинних елементів і виконують низку життєво важливих функцій в організмі, зокрема в енергозабезпеченні, синтезі стероїдів, активації імунних та ферментативних процесів [12, 15], а перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграє роль універсального механізму регуляції клітинного метаболізму [1, 3, 14]. Визначено, що процес ПОЛ — це окиснення ліпідів активними радикалами кисню (АРК), яке відбувається через стадію утворення пероксидів та гідрпероксидів ліпідів. При цьому АРК залучаються в молекули ненасичених жирних кислот фосfolіпідів мембран, котрі є основним субстратом ПОЛ [10].

У фізіологічних умовах інтенсивність процесів ПОЛ регулюється антиоксидантною системою (АОС), яка представлена в організмі ферментативними і неферментативними ланками. АОС захищає клітини і організм у цілому від токсичної дії радикалів кисню і пероксидів ліпідів, а також знешкоджує токсичні продукти, що викликають мембранодеструктивний ефект [4]. Порушення окисно-антиоксидантного балансу призводить до оксидантного стресу, що характеризується значним підвищенням процесів ПОЛ, накопиченням вільних радикалів на тлі зниженої активності антиоксидантного захисту (АОЗ) [7, 8, 9].

Мета роботи — вивчити особливості змін показників ПОЛ та АОЗ у хворих на псоріаз залежно від віку і статі.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено у 26 хворих на псоріаз віком від 20 до 60 років, які становили основну гру-

пу, та 22 практично здорових осіб — контрольна група.

Клінічне обстеження передбачало оцінку анамнестичних даних та клінічної картини захворювання (характер висипів на шкірі, їхня локалізація та поширеність).

Усі хворі проходили 21-денний курс реабілітаційного лікування у стаціонарі НПО «Реабілітація» (Ужгород). Реабілітація хворих включає ропні ванни з концентрацією солі 60—120 г/л і температурою 38 °С, тривалістю 10—30 хв, грязеві аплікації (t = 45 °С), тривалістю 10—30 хв, штучне ультрафіолетове опромінення.

Про інтенсивність процесів ПОЛ судили за рівнем ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), первинних продуктів ПОЛ — дієнових і кетодієнових кон'югат (ДК і КД), вторинних — малонового дигідрогену (МДА) та кінцевих — основ Шиффа (ОШ) у крові. Для вивчення антирадикального захисту досліджували активність ферментів — супероксиддисмутази (СОД) та каталази. Вміст продуктів ПОЛ, активність СОД та каталази визначали спектрофотометричним методом за методикою Овсянникової Л.М. і співавт. [9]. Результати досліджень аналізували з використанням методів варіаційної статистики за стандартними комп'ютерними програмами аналітичного аналізу і вважали їх вірогідними при P < 0,05.

## Результати та їхнє обговорення

На основі клінічних критеріїв за характером шкірних виявів у 87,5% обстежених виявлено поширену форму псоріазу, у 12,5% — обмежену. Стаціонарна стадія дерматозу була у 87,5%, регресуюча — у 12,5%. Еритродермічний псоріаз діагностовано у 6 (23%) хворих, артропатичний — у 4 (15,5%), звичайний — у 16 (61,5%). Узимку дерматоз загострювався у 25% хворих, незалежно від сезону — у 75%. Тривалість захворювання становила до 5 років у 37,5% обстежених, 5—9 років — у 6,3%, 10 років і більше — у 56,2%.

У процесі досліджень встановлено порушення оксидантно-антиоксидантної рівноваги, яке характеризується активацією процесів вільнорадикального окиснення з надмірним накопиченням вмісту первинних (ІПЗ, ДК, КД) та кінцевих (ОШ) продук-

Таблиця. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих на псоріаз

Показник	Контрольна група (n = 22)	Група обстеження (n = 26)
ІПЗ, од. опт. г./мл	2,61 ± 0,14	3,21 ± 0,17*
ДК, од. опт. г./мл	1,27 ± 0,08	1,54 ± 0,10*
КД, од. опт. г./мл	0,62 ± 0,05	0,87 ± 0,04*
МДА, нмоль/л	3,49 ± 0,21	3,72 ± 0,19
ОШ, од. опт. г./л	0,29 ± 0,02	0,43 ± 0,02*
СОД, од./мг Нв	4,14 ± 0,36	3,46 ± 0,29*
Каталаза, %	72,2 ± 0,80	51,6 ± 3,31*

Примітка. \* Достовірність різниці відносно відповідного показника в осіб контрольної групи.

тів ПОЛ на тлі нормального вмісту вторинного — МДА (таблиця). Порівняльна характеристика основних показників ПОЛ виявила вірогідні відмінності в інтенсивності накопичення первинних, вторинних та кінцевих його продуктів.

Інтенсивніше накопичуються проміжні (збільшення в 1,4 разу) та кінцеві (в 1,5 разу) продукти ПОЛ, дещо менше первинні (в 1,2 разу), а початковий рівень вторинного, МДА, був у межах значень норми.

Виявлені особливості показників досліджуваної системи можна пояснити тим, що у більшості пацієнтів індивідуальна частота розподілу високих показників за вмістом КД (73,3%) і ОШ (93,3%) вірогідно вища, ніж за вмістом ІПЗ (46,6%), ДК (53,3%). Ці гідропероксиди є хімічно та біологічно агресивними речовинами, які мають найбільший вплив на структурно-функціональні властивості клітинної мембрани (підвищують її в'язкість, знижують активність багатьох мембранозв'язаних ферментів, прискорюють процес старіння клітин) і можуть спричиняти системну ушкоджувальну дію на клітини у цих хворих.

Що стосується вторинного продукту ПОЛ — МДА, то у 53,3% обстежених його рівень був у межах значень норми і тільки у 40% обстежених спостерігалось істотне підвищення значень до (4,41 ± 0,24) нмоль/л за норми 3,49 ± 0,21, P < 0,01, що, на нашу думку, нівелоувало середній показник МДА.

За результатами порівняльного аналізу серед хворих на псоріаз різних вікових груп найвищий рівень продуктів ПОЛ зареєстровано у пацієнтів віком 20—40 років (рисунок). Зокрема, у них інтенсивність утворення ІПЗ (в 1,3 разу), ДК (1,3 разу), КД (в 1,4 разу) і ОШ (в 1,7 разу) вірогідно вища порівняно з показниками контрольної групи.

У пацієнтів після 40 років на відміну від показників, отриманих у хворих попередньої групи, активація процесів ПОЛ в 1,2 разу нижча, а інтенсивність накопичення їх найбільше виражена на кінцевих етапах реакції. Так, початковий вміст ІПЗ, ДК суттєво не різнився від показників контрольної групи, а вміст МДА і ОШ перевищував їх у 1,3 та 1,2 разу порівняно з такими у практично здорових. Це, ймовірно, пов'язано з гормональною перебудовою організму, зниженням функції фізіологічних

компенсаторних систем, які протидіють надлишковому утворенню продуктів ПОЛ.

Слід зазначити, що підвищення активності процесу ПОЛ зареєстровано як у чоловіків, так і в жінок. Однак найвища інтенсивність накопичення первинних (ІПЗ — (3,04 ± 0,09) од. опт. г./мл за норми 2,61 ± 0,05, P < 0,05), проміжних (КД — (0,92 ± 0,06) од. опт. г./мл за норми 0,62 ± 0,05, P < 0,02) та кінцевих (ОШ — (0,49 ± 0,02) од. опт. г./мл за норми 0,29 ± 0,02, P < 0,001) продуктів ПОЛ у крові спостерігається у жінок, а вторинного (МДА — (3,91 ± 0,25) нмоль/л за норми 3,49 ± 0,21, P < 0,05) — у чоловіків.

Водночас активація процесів ліпопероксидації у всіх обстежених супроводжується недостатнім антиоксидантним захистом і не залежить від вікових та статевих особливостей організму. Це виявляється вірогідним зменшенням середньостатистичної активності СОД в еритроцитах крові (в 1,2 разу, P < 0,05) і каталази (в 1,5 разу, P < 0,001) (див. таблицю).

При цьому індивідуальна частота реєстрації незмінених, високих та низьких показників неоднакова. Зокрема, відсоток осіб з низькою активністю каталази достовірно більший, ніж за активністю СОД (78,6 проти 46,7% випадків). У 40% обстежених за активністю СОД та у 21,4% за активністю катала-

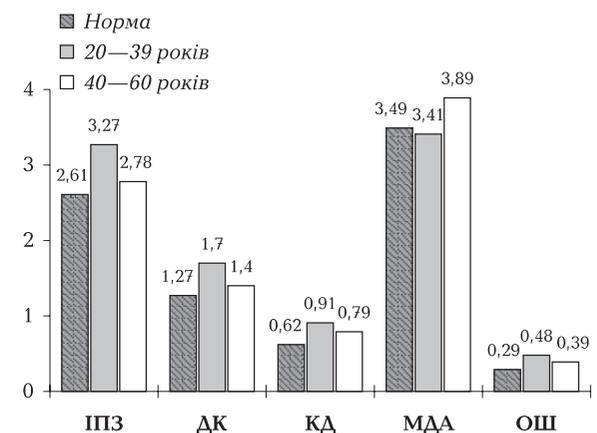


Рисунок. Показники процесу ПОЛ у хворих на псоріаз різних вікових груп

зи була нормальна їхня активність. Високі досліджувані показники зареєстровано тільки щодо активності СОД (13,3%).

Такий аналіз показників антиоксидантної системи свідчить, що реакція системи антиоксидантів на посилення вільнорадикальних процесів неоднорідна. Виявлене інгібування СОД та каталази в умовах активації ПОЛ може бути результатом накопичення сполук, що взаємодіють з іонами металів в активному центрі ферменту або впливають на ступінь їхнього відновлення. Крім цього, пригнічення активності СОД і каталази у більшості хворих може бути наслідком взаємодії гідропероксидів з активними центрами ненасичених жирних кислот, які виступають у ролі попередників ДК. Разом з тим, збільшення активності СОД в умовах оксидантного стресу може, на наш погляд, бути елементом компенсаторної реакції у відповідь на підвищення вмісту активних форм кисню в клітині.

Таким чином, результати досліджень свідчать про метаболічні зміни в системі ПОЛ—АОЗ у хворих на псоріаз. Більшість обстежених перебуває у стані персистуючого оксидантного стресу, який є наслідком посилення активації процесів ПОЛ, особливо їхніх кінцевих етапів та пригнічення активності СОД і каталази. Ступінь виразності цих змін в організмі хворих різний і залежить від віку та статі пацієнта. Найвищий вміст продуктів ПОЛ зареєстровано у хворих віком до 40 років. У 40—

60 років цей процес слабшає, а інтенсивність накопичення його продуктів спостерігається тільки на кінцевих етапах процесів ПОЛ. Найвища інтенсивність накопичення первинних, проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у крові спостерігається в жінок, а вторинного — у чоловіків. Такий стан досліджуваних систем у цього контингенту хворих може призводити до розвитку ендогенної інтоксикації та бути одним із чинників рецидивів захворювання.

### Висновки

У більшості хворих на псоріаз формується оксидантний стрес, що зумовлено активацією процесів ПОЛ на тлі недостатньої активності ферментативної ланки (СОД та каталази) антиоксидантної системи.

Найвищий вміст продуктів ПОЛ зареєстровано у хворих віком до 40 років. Із віком (40 років і більше) активність цього процесу спадає, а інтенсивне накопичення продуктів ПОЛ реєструється тільки на кінцевих етапах реакції.

Інтенсивність накопичення первинних, проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у крові в жінок вища, ніж у чоловіків, а вторинного — у чоловіків.

Визначення показників ПОЛ та активності ферментів антиоксидантного захисту може слугувати додатковим діагностичним та прогностичним критерієм активності псоріатичного процесу й ефективності терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію порушень.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анфілова М.Р. Дослідження залежності показників систем анти- та прооксидантів при псоріазі від вікового чинника та корекція їх комплексним лікуванням // Укр. журн. дермат., венерол., косметол.— 2007.— № 1.— С. 48—51.
2. Архипенкова А.А., Суколин Г.И., Бутов Ю.С. и др. Уровень белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у больных псориазом // Вестн. дерматол.— 2005.— № 5.— С. 24—27.
3. Бондар С.А., Ляшенко І.Н., Труніна Т.І. та ін. Динаміка деяких показників ендотоксикозу у хворих на тяжкі та хронічні розповсюджені дерматози в процесі використання комплексного методу ендоекологічної реабілітації та корекції // Дерматол. та венерол.— 2006.— № 2 (32).— С. 48—50.
4. Броше Е.А. Эндоекологическая интоксикация и ее коррекция в системе комплексного лечения больных генерализованной формой псориаза // Дерматол. и венерол.— 2005.— № 1 (27).— С. 37—41.
5. Дмитренко С.В., Коляденко В.Г. Деякі антропогенетичні аспекти псоріазу // Укр. журн. дермат., венерол., косметол.— 2006.— № 3.— С. 9—15.
6. Знаменская Л.Ф. Псориаз: клиника и лечение // Лечащий врач.— 2002.— № 3—2 (4).— С. 12—16.
7. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение комплексной перестройки обменных процессов в организме // Эфферент. терапия.— 2002.— Т. 6, № 4.— С. 14.
8. Ніколасва О.А., Степаненко В.І., Брюзгіна Т.С. Удосконалена комплексна, індивідуалізована терапія псоріазу з

урахуванням системних порушень в організмі хворих // Укр. журн. дермат., венерол., косметол.— 2006.— № 3.— С. 41—55.

9. Овсяннікова Л.М., Альохіна С.М., Дробінська О.В. та ін. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: Методичні рекомендації.— К.: Друкарня агентства «Чорнобильінтерінформ», 1999.— 18 с.

10. Паращук Б.М. Роль стану антиоксидантної функції організму в патогенезі розвитку екзема та псоріазу // Дерматол., косметол., сексопатол.— 2001.— № 1 (4).— С. 96—100.

11. Романенко К.В., Лебединская Л.А. Псориаз — полигенная форма дерматоза с наследственной предрасположенностью // Дерматол. та венерол.— № 1 (23).— С. 7—11.

12. Хышиктуев Б.С., Фалько Е.Н. Закономерности сдвигов параметров обмена липидов в различных биологических объектах у больных псориазом в период обострения // Вест. дермат. и венерол.— 2005.— № 6.— С. 40—43.

13. Чуйко Н.А. Иммунопатогенетические аспекты развития псориаза // Укр. журн. дермат., венерол., косметол.— 2004.— № 4.— С. 16—19.

14. Юрчик Я.Н. Роль метаболического синдрома в патогенезе псориаза у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном возрасте // Дерматол. та венерол.— 2006.— № 2 (32).— С. 30—34.

15. Allam J.P., Novak N. The pathophysiology of atopic eczema // Clin. Experim. Dermatol.— 2006.— Vol. 31, N 1.— P. 89—93.

**РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ  
И ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ФОРМИРОВАНИИ  
ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

**И.С. Лемко, Ю.В. Андрашко, М.Л. Габор, О.И. Небесник**

В работе проанализированы показатели процессов перекисного окисления липидов, активности ферментов системы антиоксидантной защиты у больных псориазом. Изучены особенности изменения этих показателей в зависимости от возраста и пола.

**ROLE OF LIPIDS PEROXIDATION INDEXES AND ANTIOXIDANT DEFENSE FERMENTS  
IN THE FORMATION OF ANTIOXIDANT STRESS IN PATIENTS WITH PSORIASIS**

**I.S. Lemko, Yu.V. Andrashko, M.L. Gabor, O.I. Nebesnyk**

Indexes of lipids peroxidation indices and activity of the ferments of antioxidant defense in patients with psoriasis are analyzed in the present report. Peculiarities of lipids peroxidation – antioxidant defense system were studied in psoriatic patients of different age and gender.

УДК 616.521+616.517:612.015.3

## ОСОБЛИВОСТІ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ БІОЛОГІЧНИХ СУБСТРАТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ РЕЦИДИВУЮЧІ ДЕРМАТОЗИ (ПСОРІАЗ, ЕКЗЕМУ)

*Т.П. Височанська, О.І. Денисенко*

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

**Ключові слова:** псоріаз, екзема, біологічні субстрати, макро- та мікроелементи.

Одним з найактуальніших завдань сучасної дерматології є з'ясування патогенетичних ланок хронічних рецидивуючих дерматозів (псоріазу, екземи) з метою оптимізації лікування та профілактики. Це зумовлено поширеністю цих дерматозів та тенденцією до тяжчого клінічного перебігу на сучасному етапі, що є причиною тривалої неідеальності пацієнтів, зниженням якості їхнього життя та соціальної активності [5, 14, 17, 18].

Незважаючи на численні дослідження, механізми розвитку хронічних рецидивуючих дерматозів, зокрема і псоріазу та екземи, на сьогодні не до кінця з'ясовано. За сучасними даними, патогенез екземи й псоріазу є мультифакторним, який включає комплексний вплив екзо- та ендогенних чинників, у тому числі антропогенних забруднень, а також порушень обмінних процесів в організмі пацієнтів, зокрема макро- та мікроелементного гомеостазу [2, 3, 6, 11].

Так, дослідження у Східному та Західному регіонах України продемонстрували прямі кореляційні зв'язки між рівнем захворюваності на алергічні дерматози, також і екзему, та кількістю викидів у атмосферу забруднюючих речовин, зокрема марганцю і свинцю [8].

Істотне значення у виникненні та розвитку патології шкіри мають зміни макро- та мікроелементного балансу організму пацієнтів [2, 6, 11]. Відомо, що стабільність хімічного складу організму є однією з важливих та обов'язкових умов його нормального функціонування, а відхилення у вмісті хімічних елементів, зумовлене екологічними, професійними чи клімато-географічними чинниками, призводять до широкого спектра порушень у стані здоров'я людини, зокрема і шкіри [1, 3, 15, 16].

Встановлено, що життєво потрібними (есенційними) елементами, які забезпечують нормальне функціонування систем та органів людини, є залізо, кальцій, цинк і марганець. Так, залізо — есенційний мікроелемент, який входить до складу більш як 70 ферментних систем, бере участь у транспорті кисню (міоглобін, гемоглобін) і електронів (цитохроми, залізосеропротейни), є каталізатором перекисного окиснення ліпідів, впливає на стан імунної системи, розвиток клітин організму тощо. Кальцій — макроелемент, який входить до складу кісткової й хрящової тканин, забезпечує життєво важливі функції клітин (ферментну, енергетичну, секреторну, фаго-

цитарну), бере участь у передачі нервових імпульсів, впливає на обмін речовин, гемостаз, проникність мембран, засвоєння макро- та мікроелементів. Цинк — мікроелемент, який міститься в майже 200 ферментних системах, бере участь в обміні білків, жирів, вуглеводів і нуклеїнових кислот, у синтезі вітамінів, в окиснювально-відновних реакціях, впливає на кровотворення й енергетичний обмін, регулює активність імунної системи, є необхідним для нормального розмноження і розвитку клітин, бере участь в епітелізації шкіри та слизових оболонок тощо. Марганець — мікроелемент, який забезпечує функції головного мозку, бере участь у синтезі аскорбінової кислоти й активації ферментативних систем, впливає на процеси кровотворення, а у великих дозах може спричинити хронічну нейротоксичну дію [1, 9, 12, 13].

Водночас за рівнем у біосубстратах свинцю судять про токсичний вплив на організм людини антропогенних забруднень, зокрема й зумовлених промисловими і транспортними викидами. Відомо, що свинець токсично впливає на нервову систему і нирки, порушує функції мембран, синтез білків і гему, при цьому підсилено накопичується в організмі людини за недостатності кальцію та цинку, збільшуючи їхній дефіцит [3, 8, 10].

Висловлюється думка, що для більшої інформативності діагностики порушень макро- й мікроелементного балансу в організмі людини, окрім визначення вмісту їх у крові й сечі, доцільно також досліджувати вміст макро- й мікроелементів у тканинах організму (нігтях, волоссі) [10].

За даними сучасних досліджень, зміни макро- та мікроелементного балансу мають істотне значення у патогенезі хронічних рецидивуючих дерматозів. Так, у крові та волоссі хворих на псоріаз встановлено підвищений рівень нікелю, максимальні значення якого реєстрували у прогресуючій стадії дерматозу [2]. У сироватці крові хворих на артропатичний псоріаз констатовано збільшення вмісту калію, кальцію, міді, заліза і марганцю, що, на думку авторів, є причиною посилення швидкості вільнорадикального окиснення ліпідних молекул [6].

Зміни макро- та мікроелементного балансу вважають однією з важливих ланок розвитку алергодерматозів, зокрема екземи [11]. Так, у 51% обстежених хворих на алергодерматози встановлено підвищений вміст у волоссі кальцію, а в кожного третього па-

ціента — свинцю. В усіх пацієнтів з екземою констатовано збільшення у волоссі йоду, у 77% — зменшення вмісту заліза, у 54% — цинку, у 35% — кальцію [3].

Водночас серед тематичних публікацій немає даних про багатокомпонентне дослідження вмісту життєво важливих макро- та мікроелементів у різних біологічних субстратах при хронічних рецидивуючих дерматозах, зокрема псоріазі та екземі, що дало б змогу підвищити ефективність лікування шляхом розроблення диференційованих, патогенетично спрямованих методів терапії. Це і визначило актуальність і можливість проведення запланованих нами наукових досліджень.

Мета роботи — визначення вмісту окремих макро- та мікроелементів у біологічних субстратах (крові, сечі, волоссі, нігтях) у хворих на хронічні рецидивуючі дерматози — псоріаз і екзему.

**Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням перебувало 93 хворих на хронічні рецидивуючі дерматози: 51 — на псоріазі і 42 — на екземі, віком від 18 до 77 років. Серед хворих на екзему було 32 чоловіки та 19 жінок, 15 проживали в місті й 36 — у сільській місцевості області. Серед пацієнтів з екземою було 26 чоловіків та 16 жінок, 19 — мешкали в місті, а 23 — у сільській місцевості. У всіх випадках шкірне захворювання мало хронічний перебіг тривалістю від 6 міс до 35 років. Групу контролю становили 28 практично здорових осіб (донорів).

Для оцінення хворих і стану макро- та мікроелементного балансу в їхніх біологічних субстратах (крові, сечі, волоссі, нігтях) визначено вміст кальцію, заліза, цинку, марганцю і свинцю. Забір матеріалу для дослідження у хворих на псоріаз і екзему проводили до початку їхнього лікування.

Макро- та мікроелементи в біологічних субстратах визначали методом спектрофотометричного аналізу за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра С-115 М1 на базі фізико-хімічної лабораторії Державного підприємства науково-дослідного інституту медико-екологічних проблем (м. Чернівці). Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням програм Excel і Statistica, використовуючи критерій Стьюдента (t). Вірогідною вважали різницю середніх значень при  $P < 0,05$ .

**Результати та їхнє обговорення**

Визначення вмісту макро- й мікроелементів у крові (табл. 1) засвідчило вірогідне порівняно з групою контролю зниження рівня кальцію як у крові хворих на псоріаз (на 36,3%,  $P < 0,001$ ), так і в пацієнтів з екземою (на 33,4%,  $P < 0,01$ ) за тенденції до зменшення заліза (відповідно на 6,97 і 12,4%,  $P > 0,05$ ). Водночас встановлено вірогідне зростання в крові вмісту цинку: у хворих на псоріаз — у 3,09 разу ( $P < 0,001$ ), у хворих на екзему — на 47,7% ( $P < 0,01$ ), причому показник цинку в крові при псоріазі був вірогідно вищим, ніж при екземі, в 2,09 разу ( $P < 0,001$ ).

У хворих на екзему констатовано (див. табл. 1) вірогідне зростання в крові рівня свинцю як порівняно з аналогічним показником у групі контролю (в 1,65 разу,  $P < 0,05$ ), так і у пацієнтів із псоріазом (у 2,59 разу,  $P < 0,001$ ), у яких вміст цього мікроелемента в крові порівняно з контрольною групою був вірогідно зниженим (у 1,56 разу,  $P < 0,001$ ). Слід також зазначити, що показник марганцю у крові при псоріазі був вірогідно вищим, ніж у хворих на екзему (на 41,7%,  $P < 0,05$ ).

Дослідження вмісту макро- та мікроелементів у сечі (табл. 2) показало вірогідне порівняно з гру-

Таблиця 1. Вміст окремих макро- та мікроелементів у крові хворих на псоріаз та екзему ( $M \pm m$ ), мкг/г

Елемент	Контрольна група (n = 28)	Хворі на псоріаз (n = 51)	Хворі на екземі (n = 42)
Кальцій	5,89 ± 0,433	3,75 ± 0,235***	3,92 ± 0,499**
Залізо	265,5 ± 21,10	247,1 ± 9,41	232,5 ± 16,23
Цинк	1,74 ± 0,188	5,38 ± 0,422***	2,57 ± 0,224**/###
Марганець	0,028 ± 0,003	0,034 ± 0,004	0,024 ± 0,002 #
Свинець	0,292 ± 0,063	0,186 ± 0,014*	0,481 ± 0,042*/###

Примітка. Вірогідність різниці показників щодо групи контролю: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

Вірогідність різниці показників щодо хворих на псоріаз: #  $P < 0,05$ ; ###  $P < 0,001$ .

Таблиця 2. Вміст окремих макро- та мікроелементів у сечі хворих на псоріаз та екзему ( $M \pm m$ ), мкг/л

Елемент	Контрольна група (n = 28)	Хворі на псоріаз (n = 51)	Хворі на екземі (n = 42)
Кальцій	3,01 ± 0,365	2,45 ± 0,134	3,62 ± 0,552 #
Залізо	4,76 ± 0,459	3,31 ± 0,348*	2,93 ± 0,387**
Цинк	2,09 ± 0,253	1,15 ± 0,075***	1,73 ± 0,182 ##
Марганець	0,029 ± 0,003	0,024 ± 0,001	0,045 ± 0,007 ##
Свинець	0,049 ± 0,008	0,065 ± 0,005	0,057 ± 0,006

Примітка. Вірогідність різниці показників щодо групи контролю: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

Вірогідність різниці показників щодо хворих на псоріаз: #  $P < 0,05$ ; ##  $P < 0,01$ .

пою контролю зниження концентрації заліза у хворих як на екзему, так і на псоріаз (відповідно: в 1,62 разу,  $P < 0,01$  та на 30,5%,  $P < 0,05$ ). При псоріазі констатовано вірогідне зменшення виведення з сечею цинку порівняно із групою контролю (в 1,82 разу,  $P < 0,01$ ) і хворими на екзему (в 1,50 разу,  $P = 0,002$ ), чим можна пояснити надмірне його накопичення в крові цих пацієнтів.

Водночас у пацієнтів з екземою простежувалося (див. табл. 2) вірогідне порівняно з хворими на псоріаз зростання (на 47,8%,  $P < 0,05$ ) виведення із сечею кальцію. Слід також вказати на тенденцію ( $P > 0,05$ ) до підвищення в сечі хворих на екзему вмісту марганцю (в 1,55 разу), а при псоріазі — свинцю (на 32,7%), незважаючи на його понижений рівень у крові.

Аналіз вмісту макро- та мікроелементів у волоссі (табл. 3) виявив у пацієнтів, що страждають на псоріаз, вірогідне підвищене накопичення кальцію порівняно як з показником групи контролю (на 34,7%,  $P < 0,001$ ), так і з хворими на екзему (на 21,4%,  $P < 0,05$ ). Рівень заліза у волоссі був підвищеним і при псоріазі (на 28,6%,  $P < 0,01$ ), і при екземі (на 15,6%,  $P < 0,05$ ) без вірогідної різниці між цими нозологічними групами.

У хворих на псоріаз також простежувалося (див. табл. 3) вірогідне зменшення у волоссі вмісту цинку (порівняно з показниками групи контролю на 10,9%,  $P < 0,01$  і з хворими на екзему — на 7,95%,  $P < 0,05$ ) та свинцю (відповідно: в 1,61 разу,  $P < 0,001$  і на 24,2%,  $P < 0,05$ ). У пацієнтів з екземою констатовано зменшення у волоссі порівняно з показником групи контролю вмісту свинцю (на 22,9%,  $P < 0,001$ ) та марганцю (на 18,1%,  $P < 0,05$ ).

Дослідження вмісту макро- та мікроелементів у нігтях (табл. 4) виявило вірогідне збільшення накопичення кальцію як у хворих на екзему (на 18,1%,  $P < 0,01$ ), так і в пацієнтів із псоріазом (на 14,9%,  $P < 0,05$ ). При псоріазі встановлено вірогідне зменшення вмісту в нігтях заліза порівняно із показником групи контролю (на 28,2%,  $P < 0,001$ ), і з хворими на екзему (в 1,56 разу,  $P < 0,001$ ).

У нігтях хворих на хронічні рецидивуючі дерматози виявлено (див. табл. 4) вірогідне порівняно з показником групи контролю зменшення вмісту цинку: при екземі — на 18,1% ( $P < 0,001$ ), при псоріазі — на 12,5% ( $P < 0,05$ ). Водночас у пацієнтів із псоріазом був зменшеним показник марганцю порівняно з групою контролю (в 1,69 разу,  $P < 0,001$ ) та з пацієнтами, що хворіють на екзему (в 1,88 разу,  $P < 0,001$ ). При екземі простежувався підвищений вміст у нігтях свинцю (на 32,8%,  $P < 0,01$ ) із вірогідною різницею вмісту цього мікроелемента в нігтях хворих на псоріаз (на 53,0%,  $P < 0,001$ ).

Отже, результати досліджень біологічних субстратів (крові, сечі, волосся, нігтів) у хворих на хронічні рецидивуючі дерматози (псоріаз і екзему) засвідчили зміни в їхньому макро- та мікроелементному складі, істотніші — у хворих на псоріаз. Так, у цих пацієнтів був зменшеним у крові рівень кальцію за його підвищеного накопичення у волоссі та нігтях. Також при псоріазі простежувалося тенденція до зниження у крові вмісту заліза з вірогідним зменшенням виведення його із сечею, підвищенням накопичення у волоссі та зниженням — у нігтях. Рівень цинку у цих пацієнтів був різко підвищеним, що можна пояснити зменшенням його виведенням із сечею і погіршенням засвоєння у волоссі та нігтях. По-

Таблиця 3. Вміст окремих макро- та мікроелементів у волоссі хворих на псоріаз та екзему ( $M \pm m$ ), мкг/г

Елемент	Контрольна група (n = 28)	Хворі на псоріаз (n = 51)	Хворі на екзему (n = 42)
Кальцій	609,5 $\pm$ 35,38	821,3 $\pm$ 35,96***	676,4 $\pm$ 47,41 #
Залізо	14,7 $\pm$ 0,394	18,9 $\pm$ 1,01**	17,0 $\pm$ 0,754*
Цинк	163,7 $\pm$ 3,93	145,9 $\pm$ 4,38**	157,5 $\pm$ 3,47#
Марганець	1,16 $\pm$ 0,047	1,11 $\pm$ 0,084	0,950 $\pm$ 0,062*
Свинець	1,61 $\pm$ 0,059	0,998 $\pm$ 0,089***	1,24 $\pm$ 0,079***/#

Примітка. Вірогідність різниці показників щодо групи контролю: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

Вірогідність різниці показників щодо хворих на псоріаз: #  $P < 0,05$ .

Таблиця 4. Вміст окремих макро- та мікроелементів у нігтях хворих на псоріаз та екзему ( $M \pm m$ ), мкг/г

Елемент	Контрольна група (n = 28)	Хворі на псоріаз (n = 51)	Хворі на екзему (n = 42)
Кальцій	769,5 $\pm$ 38,20	884,8 $\pm$ 32,47*	908,4 $\pm$ 36,21*
Залізо	35,1 $\pm$ 1,57	25,2 $\pm$ 1,10***	39,2 $\pm$ 1,69###
Цинк	293,9 $\pm$ 8,04	257,2 $\pm$ 10,12*	240,6 $\pm$ 9,77***
Марганець	1,42 $\pm$ 0,073	0,839 $\pm$ 0,043***	1,58 $\pm$ 0,110###
Свинець	0,604 $\pm$ 0,064	0,532 $\pm$ 0,033	0,814 $\pm$ 0,035***/###

Примітка. Вірогідність різниці показників щодо групи контролю: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

Вірогідність різниці показників щодо хворих на псоріаз: ###  $P < 0,001$ .

казники марганцю у хворих на псоріаз та в групі контролю практично не відрізнялися, а вміст свинцю був вірогідно зниженим у крові, волосі й нігтях за тенденції до його збільшеного виведення із сечею.

У хворих на екзему констатовано зменшення у крові вмісту кальцію за збільшення його в нігтях. Водночас у цих пацієнтів був зниженим у крові рівень заліза з вірогідним зменшенням його виведення із сечею та надмірним накопиченням у волосі. Незважаючи на підвищений показник цинку в крові хворих на екзему, його вміст у нігтях був вірогідно зниженим. У цих хворих також простежувалася тенденція до підвищеного виведення з сечею марганцю та його понижений вміст у волосі. Слід також зазначити, що при екземі підвищений вміст свинцю у крові та нігтях, а у волосі знижений.

Порівняльний аналіз змін макро- й мікроелементного балансу в пацієнтів різних нозологічних груп виявив при псоріазі порівняно з хворими на екзему підвищене виведення кальцію з сечею та його надмірне накопичення у волосі. У цих же пацієнтів порівняно з хворими на екзему встановлено вищий рівень цинку в крові за його вірогідного зменшення виділення із сечею та погіршення проникнення і накопичення у волосі. У нігтях при псоріазі вміст заліза і марганцю нижчий, ніж при екземі, рівень марганцю — підвищений в крові, а у волосі — менше свинцю. У хворих на екзему по-

рівняно з пацієнтами, що страждають від псоріазу, виявлено підвищене виведення із сечею марганцю та вищий рівень у крові й нігтях свинцю.

### Висновки

У хворих на екзему і псоріаз, які характеризуються хронічним рецидивуючим перебігом, виявлено зміни вмісту в біологічних субстратах (крові, сечі, волосі, нігтів) есенційних макро- та мікроелементів (кальцію, заліза, цинку, марганцю), а також ксенобіотика свинцю, що значною мірою залежить від нозологічної форми дерматозу. Ці особливості макро- та мікроелементного балансу біологічних субстратів хворих на хронічні рецидивуючі дерматози (псоріаз, екзему) слід враховувати в плануванні патогенетично обґрунтованого медикаментозного лікування, спрямованого на корекцію виявлених порушень макро- та мікроелементного гомеостазу.

Актуальним та перспективним є визначення характеру змін макро- та мікроелементного гомеостазу у хворих на псоріаз і екзему залежно від характеру клінічного перебігу цих дерматозів (поширення патологічного процесу на шкірі, наявності ускладнень, давності дерматозу тощо), а також залежно від кліматично-географічного місця проживання пацієнтів, що дасть змогу розробити диференційовані методи патогенетичного лікування.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Башкірова Л., Руденко А. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів // Ліки України.— 2004.— № 10.— С. 59—65.
2. Волкославська В.М. Деякі мікроелементи у хворих на псоріаз та тактика лікування // Практ. мед. — 2006.— Т. 12, № 2.— С. 76.
3. Волкославська В.М., Савенкова В.В., Коцакова Г.К. Особливості патогенезу алергодерматозів у мешканців великих промислових центрів // Практ. мед. — С. 76—77.
4. Дмитриев М.Т., Грановский Э.И. Методические рекомендации по спектральному определению тяжелых металлов в биологических материалах и объектах окружающей среды.— М., 1986.— 51 с.
5. Коляденко В.Г., Чернишов П.В. Показники якості життя у дерматологічних хворих // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2.— С. 11—14.
6. Кутасевич Л.Ф., Олійник І.О., Маштакова О.І. Місце мікроелементів у патогенезі артропатичного псоріазу // Практ. мед. — 2006.— Т. 12, № 2.— С. 69—70.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях.— К.: Морион, 2002.— 160 с.
8. Мавров И.И., Волкославская В.Н., Гутнев А.А., Денисенко О.И. Влияние антропогенных загрязнителей на уровень заболеваемости алергодерматозами в Восточном и Западном регионах Украины // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 2.— С. 3—7.
9. Мухин Н.А., Козловская Л.В. Клиническое значение микроэлементов // Микроэлементы в медицине.— 2005.— Т. 6, № 1.— С. 42—46.

10. Ревич Б.А. Биомониторинг металлов в организме человека // Микроэлементы в медицине.— 2005.— Т. 6, № 4.— С. 11—16.
11. Чоп'як В.В., Зайченко Я.О. Мікроелементні асоціації та дерматопатії // Практ. мед. — 2006.— Т. 12, № 2.— С. 70—71.
12. Шкала Л.В. Мікроелементи: біологічна роль в організмі людини // Галицьк. мед. вісн.— 2003.— Т. 10 (4).— С. 125—127.
13. Anand R.K., Kanwar U. Role of some trace metal ions in placental membrane lipid peroxidation // Biol. Tr. Elem. Res.— 2001.— Vol. 82, N 1—3.— P. 61—75.
14. Aslanian F.M., Lisboa F.F., Iwamoto A., Carneiro S.C. Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2005.— Vol. 19, N 1.— P. 141—142.
15. Kienast A., Roth B., Bossier C. et al. Zinc-deficiency dermatitis in breast-fed infants // Eur. J. Pediatr.— 2007.— Vol. 166, N 3.— P. 189—194.
16. Protasova O., Maksimova I., Botvin M. et al. Morphological disintegration of biological fluids and tissues and the imbalance of macro- and microelements // Hum. Physiol.— 2007.— Vol. 33, N 2.— P. 221—225.
17. Schmitt J., Schakel K., Schmitt N., Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review // Acta Dermato-Venereol.— 2007.— Vol. 87, N 2.— P. 100—111.
18. Wahl A.K., Mork C., Lillehol B.M., Myrdal A.M. et al. Changes in quality of life in persons with eczema and psoriasis after treatment in departments of dermatology // Acta Dermato-Venereol.— 2006.— Vol. 86, N 3.— P. 198—201.

**ОСОБЕННОСТИ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ДЕРМАТОЗАМИ (ПСОРИАЗОМ, ЭКЗЕМОЙ)****Т.П. Высочанская, О.И. Денисенко**

У больных хроническими рецидивирующими дерматозами (псориазом, экземой) установлено изменение содержания в их биологических субстратах (крови, моче, волосах, ногтях) эссенциальных макро- и микро-элементов (железа, кальция, цинка, марганца), а также ксенобиотика свинца, зависящее от нозологической формы заболевания, что нужно учитывать при разработке дифференцированных патогенетически направленных методов.

**CHARACTERISTICS OF MACROELEMENTS AND MICROELEMENTS COMPOSITION OF BIOLOGICAL SUBSTRATES IN PATIENTS WITH CHRONIC RELAPSING DERMATOSES (PSORIASIS, ECZEMA)****T.P. Vysochanska, O.I. Denysenko**

Changes of content of essential macro- and microelements (iron, calcium, zinc, manganese) and xenobiotic lead are (ascertained) assigned in the biological substrates (blood, urine, hair, nails) of the patients with chronic relapsing dermatoses (psoriasis, eczema). These changes depend on nosological form of disease, what should be accounted at reworking of differentiated, pathogenetic pointed treatment modes of these dermatoses.

УДК 615.5:616.514

## АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗВ'ЯЗКІВ ПОКАЗНИКІВ ПАЛЬЦЕВОЇ І ДОЛОННОЇ ДЕРМАТОГЛІФІКИ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ НА ПСОРІАЗ

*С.В. Дмитренко*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Ключові слова:** псоріаз, тип візерунка, гребеневий рахунок, кореляційні зв'язки.

Велику кількість робіт присвячено вивченню типів дерматогліфічних візерунків, осьових трирадіусів, системі гребеневого рахунку і з'ясуванню природи успадкування їх [6, 10, 13, 15, 16]. Найбільше доведеною, на думку експертів, є гіпотеза І.С. Гусевої [3, 4], за якою локальне значення гребеневого рахунку кожного пальця залежить від ширини епідермальних гребенів, відстані між ними, лінійної відстані між дельтою та центром візерунка, виду кута перетину між лінією дельта — центр і папілярними гребенями. Окремі компоненти, від яких залежить локальне значення гребеневого рахунку, мають різну мінливість і різний рівень спадковості. Так, для відстані дельта — центр і гребеневої ширини частка спадкової компоненти значна, а для кута, під яким лінія дельта — центр перетинає гребені центрального фрагмента малюнка, незначна [4]. Вся фенотипова різноманітність пальцевих візерунків визначається трьома генними комплексами (A, L, W). Ці комплекси зумовлюють формування 8 фенотипів і 27 різних генотипів. Петлі (L) і завитки (W) успадковуються як самостійні структури. Комплекси L і W мають рівну силу. Комплекс A (дуги) носить рецесивний характер і виявляється при порівнянні комплексів L і W [3].

На сьогодні вважають доведеними кореляційні зв'язки між індивідуальними графічними елементами шкірного малюнка і особливостями хромосомного набору індивідуума [4]. Тож можливість застосування дерматогліфіки в діагностиці стала реальною, її широко використовують як скринінг-тести при багатьох психічних, соматичних і навіть інфекційних хворобах [1, 17—19]. Тому визначення дерматогліфічних ознак у здорових осіб певної етнічної популяції є актуальним та має велике практичне значення для створення спеціального банку даних.

В.Т. Куклін і З.В. Кукліна [8] у своїх дослідженнях розглядають деякі закономірності формування дерматогліфічних типів візерунків на пальцях рук у 871 хворого із моногенними дерматозами (аутосомно-домінантним іхтіозом, долонно-підшовною кератодермією Уїнні — Тоста, фолікулярним дискератозом Дарге). Дерматогліфічні обстеження продемонстрували взаємозв'язок візерунка і типу спадковості. Напрошується висновок про те, що типи візерунків на пальцях і долонях рук є єдиною системою генотипу.

Е.А. Досичев і В.Я. Фанстиль [5] в осіб різної статі, різного віку і з різною тривалістю псоріазу виявили явища «феномену випадіння сосочків на шкірі долонної поверхні кисти» як у випадках первинного його виникнення, так і в періоди рецидивів. Такого феномену не виявлено в жодного із 50 здорових людей. Тому автори це явище розглядають як патогномонічне для псоріазу.

Н. Pour-Jafari et. al. [16] дослідили у 240 пацієнтів з екземою, 164 — із псоріазом та 147 — із вогнищевою алопецією повторюваність різних типів папілярних ліній першого пальця. Автори довели, що повторюваність різних варіантів папілярних ліній у пацієнтів з екземою, псоріазом і вогнищевою алопецією та здорового населення відрізняється.

Згідно із сучасними науковими даними, немає сумнівів у тому, що, як і для більшості мультифакторних захворювань, у розвитку псоріазу важливу роль відіграє і вплив зовнішніх чинників, і генетична схильність до цієї патології [6, 7, 11, 9, 20]. Також відомо, що ознаки пальцевої і долонної дерматогліфіки належать до прогностичних критеріїв, в основі застосування яких лежить висока спадкова обумовленість, незмінність з віком, значна індивідуальна й територіальна мінливість [2, 3, 10, 12, 13].

Однак, незважаючи на значну кількість публікацій на цю тематику, питання зв'язків особливостей показників дерматогліфіки з розвитком псоріазу в Україні залишається практично не вивченим.

Мета роботи — кореляційний аналіз зв'язків захворювання на псоріаз з показниками пальцевої і долонної дерматогліфіки.

### Матеріали та методи дослідження

На базі шкірно-мікологічного відділення ВКЛ ст. Вінниця відібрано для подальших дерматогліфічних досліджень 24 хворих на обмежений псоріаз і 70 хворих на поширений псоріаз чоловіків віком від 22 до 35 років та 12 хворих на обмежений псоріаз і 42 хворих на поширений псоріаз жінок віком від 21 до 35 років.

Дерматогліфічне дослідження виконано за методикою Н. Cummins і Ch. Midlo [14]. Відбитки пальців кисти діставали за допомогою друкарської фарби на аркуші паперу. Визначали такі параметри: 1) на пальцях кисти — типи й частоту пальцевих візерунків на лівій і правій кистях (дуга, ульнарна петля, радіальна петля, завиток, центральна кише-

ня, латеральна кишенькова петля, подвоєна петля, випадковий візерунок), за якими вираховували дельтовий індекс; гребеневий рахунок на кожному пальці правої та лівої кистей (від дельти до центру візерунка), у випадку бездельтових візерунків (дуги) гребеневий рахунок дорівнював 0; сумарний гребеневий рахунок на п'ятьох пальцях кожної кисті; тотальний гребеневий рахунок на десятих пальцях обох кистей; 2) на долонях — величини кутів atd, ctd, atb, btc та dat; довжину лінії ct; міжпальцеві гребеневі рахунки ab та bc; наявність долонного трирадіусу кисті у зоні t (до 41° довжини долоні), t' (від 41° до 60° довжини долоні) та t'' (більше 60° довжини долоні); наявність завитка або петлі на тенарі чи гіпотенарі долонь кистей; закінчення головних долонних ліній, за якими обчислювали індекс головних долонних ліній (індекс Каммінса) (рисунк).

Кореляційний аналіз зв'язків псоріазу з показниками пальцевої і долонної дерматогліфіки проводили в статистичному пакеті Statistica 5.5 з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки результатів.

#### Результати та їхнє обговорення

У чоловіків вірогідні кореляційні зв'язки показників пальцевої дерматогліфіки із захворюванням на псоріаз не простежувалися взагалі (табл. 1).

У жінок серед показників пальцевої дерматогліфіки лише тип візерунка на I пальці лівої кисті має статистично значущий зворотний слабкий кореляційний зв'язок ( $r = -0,24$ ) із захворюванням на псоріаз (табл. 1).

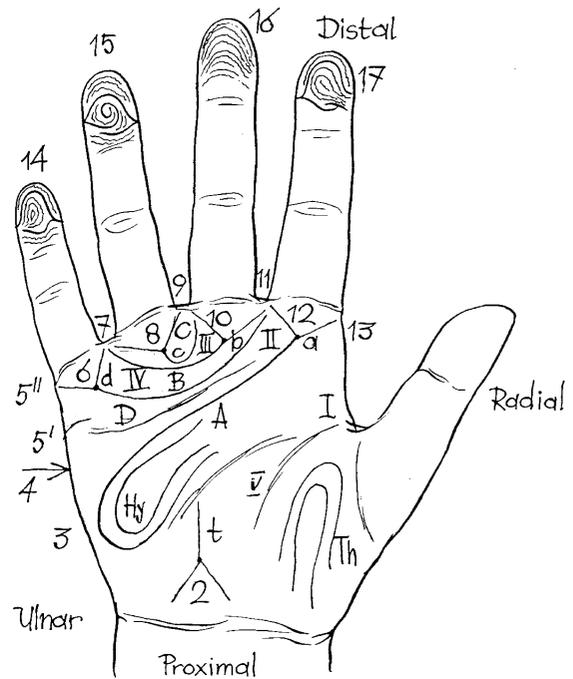


Рисунок. Папілярні утворення долоні

1—13 — долонні поля; Hy — гіпотенар; Th — тенар; I, II, III, IV — міжпальцеві поля; V — згинальні борозни долоні; a, b, c, d — міжпальцеві трирадіуси; A, B, C, D — головні долонні лінії; t — осьвий долонний трирадіус; 14—17 — основні пальцеві візерунки (14 — ульнарна петля, 15 — завиток, 16 — дуга, 17 — радіальна петля)

Таблиця 1. Кореляційні зв'язки показників пальцевої дерматогліфіки із захворюванням на псоріаз у чоловіків та жінок

Показник	Чоловіки	Жінки
Тип візерунка на I пальці правої кисті	0,05	-0,08
Гребеневий рахунок I пальця правої кисті	-0,02	-0,06
Тип візерунка на II пальці правої кисті	0,02	-0,01
Гребеневий рахунок II пальця правої кисті	-0,06	0,05
Тип візерунка на III пальці правої кисті	0,06	-0,02
Гребеневий рахунок III пальця правої кисті	0,11	0,03
Тип візерунка на IV пальці правої кисті	0,09	0,06
Гребеневий рахунок IV пальця правої кисті	-0,04	0,14
Тип візерунка на V пальці правої кисті	0,17	-0,10
Гребеневий рахунок V пальця правої кисті	0,05	-0,02
Дельтовий індекс на правій кисті	0,03	-0,11
Сумарний гребеневий рахунок правої кисті	0,00	0,05
Тип візерунка на I пальці лівої кисті	-0,19	-0,24*
Гребеневий рахунок I пальця лівої кисті	-0,07	-0,06
Тип візерунка на II пальці лівої кисті	0,06	-0,10
Гребеневий рахунок II пальця лівої кисті	0,11	0,05
Тип візерунка на III пальці лівої кисті	0,08	-0,05
Гребеневий рахунок III пальця лівої кисті	0,15	0,14
Тип візерунка на IV пальці лівої кисті	0,05	0,02
Гребеневий рахунок IV пальця лівої кисті	0,09	-0,02
Тип візерунка на V пальці лівої кисті	0,11	-0,12
Гребеневий рахунок V пальця лівої кисті	0,11	0,06
Дельтовий індекс на лівій кисті	0,02	-0,05
Дельтовий індекс	0,01	-0,09
Сумарний гребеневий рахунок лівої кисті	0,10	-0,02
Тотальний гребеневий рахунок	0,04	0,03

Примітка. \* Зв'язок вірогідний.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки показників долонної дерматогліфіки із захворюванням на псоріаз у чоловіків та жінок

Показник	Чоловіки	Жінки
Величина кута atd на правій кисті	-0,08	-0,07
Величина кута std на правій кисті	-0,15	-0,16
Величина кута atb на правій кисті	-0,09	-0,12
Величина кута btc на правій кисті	0,15	0,07
Величина кута dat на правій кисті	-0,05	0,07
Довжина лінії ad на правій кисті	-0,19	-0,09
Довжина лінії st на правій кисті	-0,08	0,06
Гребеневий рахунок лінії ab на правій кисті	0,14	0,12
Гребеневий рахунок лінії bc на правій кисті	0,27*	0,25*
Гребеневий рахунок лінії cd на правій кисті	0,02	0,09
Величина індексу Каммінса на правій кисті	-0,07	0,12
Величина кута atd на лівій кисті	-0,15	-0,06
Величина кута std на лівій кисті	-0,08	0,04
Величина кута atb на лівій кисті	-0,15	-0,23*
Величина кута btc на лівій кисті	-0,03	0,05
Величина кута dat на лівій кисті	-0,01	-0,04
Довжина лінії ad на лівій кисті	-0,06	-0,10
Довжина лінії st на лівій кисті	0,03	-0,04
Гребеневий рахунок лінії ab на лівій кисті	0,15	0,13
Гребеневий рахунок лінії bc на лівій кисті	0,29*	0,15
Гребеневий рахунок лінії cd на лівій кисті	0,08	0,16
Величина індексу Каммінса на лівій кисті	0,13	0,20*
Візерунок на гіпотенарі правої кисті	-0,08	0,14
Візерунок на тенарі правої кисті	-0,02	0,03
Візерунок на першому міжпальцевому проміжку правої кисті	-0,13	0,11
Візерунок на другому міжпальцевому проміжку правої кисті	0,03	0,07
Візерунок на третьому міжпальцевому проміжку правої кисті	0,08	-0,08
Візерунок на четвертому міжпальцевому проміжку правої кисті	-0,14	0,12
Осьовий трирадіус у зоні t правої кисті	-0,22*	-0,28*
Осьовий трирадіус у зоні t' правої кисті	0,14	0,23*
Осьовий трирадіус у зоні t'' правої кисті	0	-0,05
Візерунок на гіпотенарі лівої кисті	0,06	0,11
Візерунок на тенарі лівої кисті	0,07	0,03
Візерунок на першому міжпальцевому проміжку лівої кисті	0,01	-0,03
Візерунок на другому міжпальцевому проміжку лівої кисті	0,12	-0,06
Візерунок на третьому міжпальцевому проміжку лівої кисті	-0,02	-0,06
Візерунок на четвертому міжпальцевому проміжку лівої кисті	-0,07	0,03
Осьовий трирадіус у зоні t лівої кисті	-0,26*	-0,35*
Осьовий трирадіус у зоні t' лівої кисті	0,25*	0,29*
Осьовий трирадіус у зоні t'' лівої кисті	-0,09	0,05

Примітка. \* Зв'язок вірогідний.

У чоловіків встановлено такі вірогідні кореляційні зв'язки показників долонної дерматогліфіки із псоріазом (табл. 2): прямі слабкі — з гребеневим рахунком лінії bc на правій (r = 0,27) і лівій (r = 0,29) кистях, осьовим трирадіусом у зоні t' лівої кисті (r = 0,25); зворотні слабкі — з осьовим трирадіусом у зоні t правої (r = -0,22) і лівій (r = -0,26) кистей (табл. 2).

У жінок виявлено такі вірогідні кореляційні зв'язки показників долонної дерматогліфіки із захворюванням на псоріаз (табл. 2): прямі слабкі — з гребеневим рахунком лінії bc на правій кисті (r = 0,25), величиною індексу Каммінса на лівій кисті (r = 0,20), осьовим трирадіусом у зоні t' правої (r = 0,23) і лівій (r = 0,29) кистей; зворотні слабкі —

з величиною кута atb на лівій кисті (r = -0,23), наявністю осьового трирадіусу в зоні t правої кисті (r = -0,28); зворотні середньої сили з осьовим трирадіусом у зоні t лівої кисті (r = -0,35) (табл. 2).

**Висновки**

У чоловіків і жінок під час аналізу кореляційних зв'язків показників пальцевої і долонної дерматогліфіки із захворюванням на псоріаз привертають увагу лише вірогідні прямі слабкі кореляції з гребеневим рахунком лінії bc на правій кисті й осьовим трирадіусом у зоні t' на лівій кисті, а також зворотні слабкі й середньої сили зв'язки з осьовим трирадіусом у зоні t на правій і лівій кистях.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биологическое и социальное в формировании антропологических особенностей (по данным исследования Поозерья) / Л.И. Тегако, И.И. Саливон, А.И. Микулич.— Минск, 1981.— 283 с.
2. Богданов Н.Н. Есть такая наука — дерматоглифика // Наука и жизнь.— 1998.— № 10.— С. 43—45.
3. Гусева И.С. Генетические проблемы в дерматоглифике: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук.— Минск, 1982.— 38 с.
4. Гусева И.С. Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека.— Минск: Беларусь, 1986.— 160 с.
5. Досычев Е.А., Фанстиль В.Я. Феномен выпадения сосочков на волярной поверхности кожи пальцев при псориазе // Вестн. дерматол. и венерол.— 1977.— № 10.— С. 27—30.
6. Знаменская Л.Ф. Псориаз: клиника и лечение // Лечащий врач.— 2002.— № 12.— С. 12—16.
7. Коляденко Е.В. Псориаз и противоопухолевая функция // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2001.— № 2—3 (4).— С. 95—97.
8. Кукашин В.Т., Кукашина З.В. Влияние типа наследования на особенности дерматоглифических узоров на пальцах рук при рецессивных моногенных дерматозах // Рос. журн. кожн. и венерич. болезн.— 2000.— № 2.— С. 24—27.
9. Машкилейсон А.А., Бочарова Е.Н., Дмитриев Г.А. Современные представления о патогенезе и терапии псориаза. Обзор литературы // МРЖ дерматол. и венерол.— 1994.— № 1.— С. 3—7.
10. Методы дерматоглифики в идентификации личности погибших / А.П. Божченко, В.А. Ракигин, А.И. Самарин, В.В. Щербаков.— Ростов-на-Дону: РостИздат, 2002.— С. 68—80.
11. Морговцев В.Н., Сергеев А.С., Алиева П.М. Генетические исследования при псориазе // Сов. медицина.— 1980.— № 2.— С. 81—85.
12. Никитюк Б.А., Чистякин А.Н. Особенности пальцевой и ладонной дерматоглифики при некоторых заболеваниях пищеварительной системы / Мат. конференции «Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии».— Красноярск, 1997.— С. 142—144.
13. Теория и практика интегративной антропологии / Б.А. Никитюк, В.М. Мороз, Д.Б. Никитюк.— К.; Винница, 1998.
14. An Introduction to Dermatoglyphics.— Philadelphia: Cummins H. and Midlo Ch. Finger Prints, Palms and Soles, 1961.— 300 p.
15. Henseler T. The genetics of psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol.— 1997.— N 131.— P. 1—11.
16. Pour-Jafari H., Farhud D.D., Yazdani A. et al. Dermatoglyphics (fingerprint) in patients with eczema, psoriasis and alopecia areata // Skin. Res. Technol.— 2003.— Vol. 9, N 3.— P. 240—244.
17. Jelovac N., Milicic J., Milas M. et al. Dermatoglyphic analysis in borderline personality disorder and schizophrenia — results of a Croatian study // Coll. Antropol.— 1998.— Vol. 22, N 1.— P. 141—148.
18. Van Oel C.J., Baare W.F., Hulshoff Pol H.E. et al. Differentiating between low and high susceptibility to schizophrenia in twins: the significance of dermatoglyphic indices in relation to other determinants of brain development // Schizophr. Res.— 2001.— Vol. 52, N 3.— P. 181—193.
19. Van Os J., Woodruff P.W., Fananas L. et al. Association between cerebral structural abnormalities and dermatoglyphic ridge counts in schizophrenia // Compr. Psychiatry.— 2000.— Vol. 41, N 5.— P. 380—384.

## АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ СВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЛЬЦЕВОЙ И ЛАДОННОЙ ДЕРМАТОГЛИФИКИ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПСОРИАЗОМ

С.В. Дмитренко

На базе кожно-микологического отделения ВКЛ ст. Винница было проведено дерматоглифическое исследование 94 мужчин и 54 женщин молодого возраста, больных разными формами псориаза. Установлены корреляционные связи данного заболевания с особенностями пальцевой и ладонной дерматоглифики.

## ANALYSIS OF CONNECTIONS FEATURES OF FINGER AND PALM'S DERMATOGLYPHIC INDEXES IN PSORIASIS

S.V. Dmitrenko

The dermatoglyphic research in 94 men and 54 women of young age with a different forms of psoriasis were made in the Vinnitsa skin-mycological department. A correlation connections were established.

УДК 616.517-085

## 52-ТИЖНЕВЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ДВОКОМПОНЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ КАЛЬЦИПОТРІОЛУ/БЕТАМЕТАЗОНУ ДИПРОПІОНАТУ («ДОВОБЕТ»/«ДАЙВОБЕТ»/«ТАКЛОНЕКСТ») ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУЛЬГАРНИЙ ПСОРИАЗ\*

*K. Kragballe, J. Austad, L. Barnes, A. Bibby, M. de la Brassinne, F. Cambazard, C. Fleming, H. Heikkila, D. Jolliffe, J. Peyri, A., Svensson, J. Toole, G. Wozel*

Marselisborg Hospital, Aarhus, Denmark (Данія)  
Hudlegekontoret, Sandvika, Norway (Норвегія)  
St James's Hospital, Dublin, Ireland (Ірландія)  
LEO Pharma, Princes Risborough HP27 9RR, U.K. (Велика Британія)  
Universite de Liege, Liege, Belgium (Бельгія)  
Hospital Nord, Saint-Etienne, France (Франція)  
Perth Royal Infirmary, Perth, U.K. (Велика Британія)  
Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland (Фінляндія)  
Hospital de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Spain (Іспанія)  
University Hospital of Malmo, Malmo, Sweden (Швеція)  
Dermadvances Research, Winnipeg, Canada (Канада)  
University Hospital Carl-Gustav-Carus, Dresden, Germany (Німеччина)

**Ключові слова:** бетаметазону дипропіонат, кальципотріол, псоріаз, рандомізоване контрольоване випробування, безпечність, двокомпонентний засіб.

Псоріаз є однією з найпоширеніших хронічних хвороб шкіри, що уражує 1—3% населення земної кулі [1] та значно погіршує якість життя людей [2]. Показано застосування двокомпонентного препарату кальципотріолу та бетаметазону дипропіонату («Довобет»/«Дайвобет»/«Тальконекс»; LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark) при псоріазі тривалістю до 8 тиж [3—6]. Псоріаз лишається невиліковною хронічною хворобою [1, 7], що потребує тривалої терапії. Двокомпонентний засіб містить кальципотріол 50 мкг/г та кортикостероїд бетаметазон 0,5 мг/г у вигляді дипропіонату. Ефективність і безпечність тривалого застосування кальципотріолу при псоріазі доведено [8 — 10], проте є занепокоєння через потенційні побічні ефекти [1, 11].

Мета роботи — вивчення безпечності двох режимів терапії, зокрема застосування двокомпонентного засобу протягом 52 тиж.

Частково наголос було зроблено на несприятливих реакціях на ліки (НРЛ), пов'язаних із тривалим вживанням топічних кортикостероїдів. Перший режим лікування передбачав лікування двокомпонентним препаратом протягом 52 тиж, другий — протягом 4 тиж після 4-тижневого використання мазі кальципотріолу 50 мкг/г, і так повторювали протягом 52 тиж. Хворі третьої, контрольної, групи

недовго застосовували топічні кортикостероїди: двокомпонентний засіб 4 тиж з подальшим нанесенням мазі кальципотріолу протягом 48 тиж. У перші 4 тиж лікування двокомпонентним засобом контролювали за перебігом псоріазу. Безпечність лікування двокомпонентним препаратом протягом 4 тиж добре документована [3—5]. Усі пацієнти застосовували ліки 1 раз/добу.

### Пацієнти та методи дослідження

#### Вибір пацієнтів

Перед відбором пацієнтів відповідні наглядові ради закладів та незалежні етичні комітети дали схвальну оцінку дослідженню, і пацієнти дали письмову поінформовану згоду на участь у ньому.

Було залучено амбулаторних пацієнтів у клініках та хворих, що перебували під приватним наглядом дерматолога, віком від 18 років, з клінічним діагнозом вульгарного псоріазу тулуба та/або кінцівок. Критерієм відбору, за загальною оцінкою дослідника, мала бути принаймні помірна тяжкість перебігу дерматозу (вияви оцінювали як відсутні, дуже слабкі, слабкі, помірні, важкі та дуже важкі). Головними критеріями вилучення з дослідження були еритродермічний, ексфолюативний та пустулярний псоріаз, інфекції шкіри, системне й топічне антипсоріатичне лікування, лікування псораленом плюс ультрафіолет (УФ) А або В, потреба в застосуванні препаратів на площі понад 30% поверхні тіла, розлади кальцієвого обміну, пов'язані з гіперкальціємією, вагітністю або грудним вигодовуванням.

\* *Реферат статті: A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris // Br. J. Dermatol. — 2006. — 154. — P. 1155—1160.*

## Лікування

Пацієнтів було розподілено на три групи подвійного сліпого лікування: 1) 52-тижневе застосування двокомпонентного засобу (група двокомпонентного засобу); 2) 52 тиж чергування 4-тижневих періодів використання двокомпонентного засобу та кальципотріолу (група чергування); 3) 4-тижневе лікування двокомпонентним засобом з подальшим 48-тижневим призначенням кальципотріолу (група кальципотріолу).

Рандомізацію було попередньо сплановано відповідно до комп'ютерно-генерованого рандомізаційного розкладу в розподілі 1 : 1 : 1. Препарати наносили 1 раз/добу в разі потреби на псоріатичні бляшки на тулубі та/або кінцівках. Максимальна доза — 100 г на тиждень.

## Оцінка

Пацієнтів оглядали кожні 4 тиж для виявлення небажаних ефектів. Ефективність лікування оцінювали дослідники та хворі. До експертної ради входили три дерматологи, не залучені у дослідження в іншій ролі, що вивчали всі помічені небажані ефекти, щоб ідентифікувати дію, пов'язану з тривалим застосуванням топічних кортикостероїдів, коли причинний взаємозв'язок між призначеним препаратом та клінічною подією був принаймні в межах помірної вірогідності (підтверджені реакції на кортикостероїди). Експертиза завершувалася до розшифрування сліпого призначення.

Повернуті туби з ліками зважували, щоб визначити використану кількість препарату.

У 19 пацієнтів, залучених у двох центрах дослідження, проводили надниркові функціональні тести на початку та через 4, 12 і 52 тижнів. Вони передбачали тест із «Синактемом» (Alliance Pharmaceuticals, Chirpenham, UK) та оцінку добового виділення із сечею кортизолу.

## Статистичні методи

Міжнародна конференція з гармонізації регуляторної політики в експертизі довгострокової безпечності ліків [12] ухвалила рішення про прийнятну кількість пацієнтів, оглянутих протягом року, на рівні 100. Помірну оцінку 50% для рівня виходу було прийнято на підставі попередніх річних дослід-

жень з призначенням кальципотріолу [8—10]. Таким чином, добровольців було 600, тобто по 200 пацієнтів у кожній терапевтичній групі.

Встановлено два головні критерії відповіді: НРЛ будь-якого типу та підтверджені кортикостероїдні реакції. Відношення пацієнтів, що вказували на НРЛ будь-якого типу, встановлювали в усіх трьох групах попарно з використанням  $\chi^2$  тесту, а відношення хворих, які мали підтверджені кортикостероїдні реакції, порівнювали з використанням тесту Фішера. Різницю між групами оцінювали за відношенням шансів (ВШ) та 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Не узгоджувалися порівняння кількох груп. Висновки щодо безпечності робили на підставі клінічних результатів та підтверджених доказів загальної безпечності. Статистичні порівняння були двобічними з 5% значущим рівнем.

Небажані ефекти класифікували за «Медичним словником регуляторної діяльності».

## Результати

Дослідження проводили протягом серпня 2002 року — квітня 2004-го. Загалом було залучено 636 пацієнтів у 67 центрах з 10 європейських країн та Канади, з них 634 було рандомізовано: 212 — до групи двокомпонентного засобу, 213 — до групи чергування та 209 до групи кальципотріолу. 5 хворих із групи двокомпонентного засобу та 3 хворих із групи кальципотріолу не надали даних щодо безпечності, тому їх вилучили з програми оцінки безпечності.

Терапевтичні групи були добре збалансовані за віком, статтю, етнічним походженням, тривалістю псоріазу, періодом попереднього застосування топічних стероїдів та тяжкістю перебігу хвороби (табл. 1). Серед рандомізованих хворих вийшли з дослідження 64 (30,2%) у групі двокомпонентного засобу, 56 (26,3%) — у групі чергування та 70 (33,5%) — у групі кальципотріолу. Деякі пацієнти завершили дослідження, зробивши всі візити до лікаря, але пробули в ньому менше ніж 52 тиж. 52 тиж й більше лікувалися 112 (52,8%), 117 (54,9%) та 96 (45,9%) хворих відповідно.

За увесь період спостереження кожен з пацієнтів у середньому використав препарату: у групі двокомпонентного засобу — 898,8 г, у групі чергування — 892,5 г, у групі кальципотріолу — 1044,0 г. Середнє використання препарату не дуже змінювало-

Таблиця 1. Демографічні та інші початкові характеристики

Показник	Група		
	Двокомпонентний засіб (n = 212)	Чергування (n = 213)	Кальципотріол (n = 209)
Середній вік, роки	48,0	49,8	48,4
Чоловіки, %	60,4	58,7	64,1
Європеїднa раса, %	96,2	98,6	97,1
Середня тривалість псоріазу, роки	19,6	19,3	20,1
Середня тривалість застосування топічного кортикостероїду за останніх 10 років, міс	33,0	30,3	38,3
Пацієнти з помірною тяжкістю захворювання, %	70,3	70,9	66,0
Пацієнти з тяжким захворюванням, %	26,4	27,2	30,1

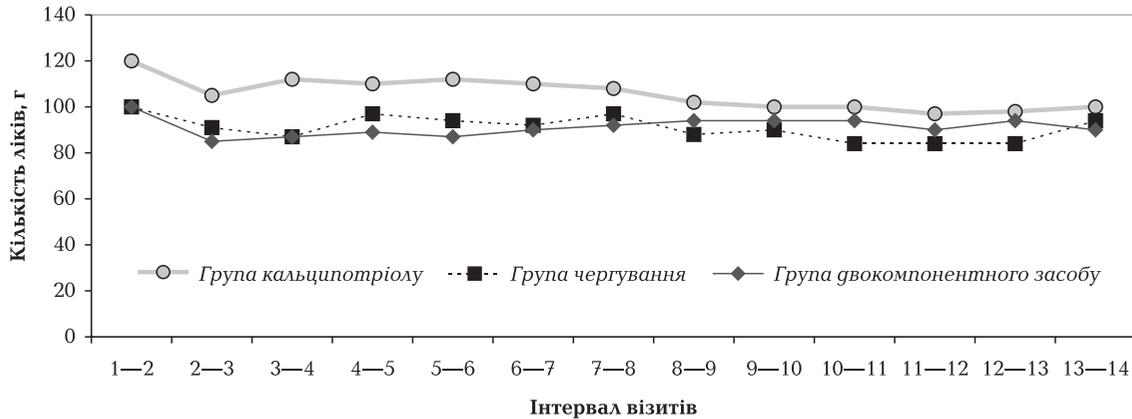


Рис. 1. Середня кількість вжитих досліджуваних ліків за 4 тиж



Рис. 2. Відсоток пацієнтів, у яких виявлено несприятливі реакції на ліки протягом дослідження

ся протягом курсу лікування: 84,6—99,3 г на 4-тижневий інтервал між візитами у групі двокомпонентного засобу, 83,3—99,0 г — у групі чергування, 95,8—118,5 г — у групі кальципотріолу (рис. 1).

**Безпечність**

Зареєстровано 45 (21,7%) пацієнтів із НРЛ у групі двокомпонентного засобу, 63 (29,6) — у групі чергування та 78 (37,9%) — у групі кальципотріолу (рис. 2). ВШ для НРЛ у групі двокомпонентного засобу щодо групи кальципотріолу становило 0,46 (95% ДІ 0,30—0,70;  $P < 0,001$ ); у групі чергування щодо групи кальципотріолу — 0,69 (95% ДІ 0,46—1,04;  $P = 0,073$ ); у групі двокомпонентного засобу щодо групи чергування — 0,66 (95% ДІ 0,42—1,03;  $P = 0,066$ ).

Найпоширеніші псоріаз-асоційовані НРЛ були пов'язані з подразненням шкіри (печіння, свербіж, еритема). У групі двокомпонентного засобу пацієнтів із НРЛ було 5,3%, у групі чергування — 3,8%, у групі кальципотріолу — 6,8%. «Псоріаз» був словниковою класифікацією різноманітних вказаних термінів, переважно загоєння/спалах псоріазу (терміну «рикошет» не реєстрували). З групи кальципотріолу не з'явилися під час лікування двокомпонентним препаратом або протягом 4 тиж по тому 4,4% пацієнтів із псоріаз-асоційованими НРЛ.

Зареєстровано 10 (4,8%) випадків з 11 підтвердженими кортикостероїдними реакціями в групі двокомпонентного засобу, 6 (2,8%) із 7 такими реакціями в групі чергування та 6 (2,9%) випадків із 6

реакціями в групі кальципотріолу (табл. 2). В середньому реакція виявлялася протягом 13, 25 та 20 тиж відповідно.

ВШ для підтверджених кортикостероїдних реакцій у групі двокомпонентного засобу щодо групи кальципотріолу було 1,69 (95% ДІ 0,60—4,74;  $P = 0,445$ ); у групі чергування щодо групи кальципотріолу — 0,97 (95% ДІ 0,31—3,05;  $P = 1,000$ ); у групі двокомпонентного засобу щодо групи чергування — 1,75 (95% ДІ 0,62—4,91;  $P = 0,317$ ).

Найчастіше зустрічалися такі кортикостероїдні реакції: атрофія шкіри (у 4 (1,9%) пацієнтів у групі двокомпонентного засобу, в 1 (0,5%) хворого в групі чергування і в 2 (1,0%) випадках у групі кальципотріолу) та фолікуліт (у 3 (1,4%), 1 (0,5%) та в жодного пацієнта відповідно).

Загалом 29 пацієнтів мали серйозні небажані ефекти. Окрім трьох випадків не було виявлено зв'язку між появою небажаних ефектів та лікуванням, яке отримували пацієнти.

**Обговорення**

Потрібна вибірка становила в кожній терапевтичній групі принаймні 100 пацієнтів, що були в дослідженні 1 рік. Кількість хворих, що відповідали цим вимогам: 112 (група двокомпонентного засобу), 117 (група чергування) та 96 (група кальципотріолу). Було прийнято рішення, що цього достатньо, щоб зробити висновки стосовно довготривалої безпечності. Дуже мало пацієнтів (1,3%) було вилучено з аналізу безпечності.

Хворі застосовували лікування в разі потреби, що відображало повсякденну клінічну практику. Щоб бути певними у помірній кількості вжитих під час дослідження препаратів, залучали пацієнтів з помірною тяжкістю хвороби.

Виявлено меншу частку пацієнтів з НРЛ у групі двокомпонентного засобу порівняно з групою кальципотріолу. Показник  $P < 0,001$  є дуже низьким і служить доказом різниці, зважаючи на множинні кінцеві результати і клінічні порівняння, тобто різниця є клінічно значущою. Подібні до цього результати отримано в короткотермінових дослідженнях двокомпонентного засобу, де було залучено менше пацієнтів з НРЛ, пов'язаними з псоріатичними ура-

Таблиця 2. Підтверджені кортикостероїдні реакції

Реакція	Група					
	Двокомпонентний засіб (n = 212)		Чергування (n = 213)		Кальципотріол (n = 209)	
	Кількість пацієнтів	%	Кількість пацієнтів	%	Кількість пацієнтів	%
Надниркова недостатність	0	0,0	0	0,0	1	0,5
Целюліт	0	0,0	0	0,0	1	0,5
Екхімоз	1	0,5	0	0,0	0	0,0
Фолікуліт	3	1,4	1	0,5	0	0,0
Фурункул	0	0,0	2	0,9	0	0,0
Гіпертрихоз	0	0,0	0	0,0	1	0,5
Пурпура	1	0,5	0	0,0	1	0,5
Пустулярна висипка	0	0,0	1	0,5	0	0,0
Атрофія шкіри	4	1,9	1	0,5	2	1,0
Депігментація шкіри	2	1,0	0	0,0	0	0,0
Папілома шкіри	0	0,0	1	0,5	0	0,0
Стрії шкіри	0	0,0	1	0,5	0	0,0
Загальна кількість реакцій	11		7		6	
Загальна кількість пацієнтів	10	4,8	6	2,8	6	2,9

женнями або навколишньою шкірою у групі двокомпонентного засобу порівняно з групою кальципотріолу [3, 4]. Найвідоміші НРЛ, що супроводжують лікування кальципотріолом, асоціюються з подразненням шкіри та свербіжем [11], й саме це спостерігалось в групі кальципотріолу. Тому припускають, що наявність у двокомпонентному засобі кортикостероїду завдяки його протизапальному ефекту зменшує вірогідність появи таких реакцій.

Поява НРЛ у вигляді загострення/спалаху псоріазу була порівнянню у клінічних групах, навіть коли виключити з групи кальципотріолу ті, що почалися під час лікування двокомпонентним препаратом або протягом 4 тиж по тому.

Незалежна Експертна рада ідентифікувала небажані ефекти як пов'язані з тривалим застосуванням топічного кортикостероїду в разі достовірного причинного зв'язку між призначеним лікуванням та клінічною подією. Їхня частота була низькою в усіх трьох терапевтичних групах (4,8% у групі двокомпонентного засобу, 2,8% у групі чергування та 2,9% у групі кальципотріолу), статистичних значущих відмінностей між групами не було.

Серед ідентифікованих подій лише одна мала системний характер — надниркова недостатність у одного з 19 пацієнтів, обстежених на предмет функції надниркових залоз. Після розшифрування з'ясувалося, що цей пацієнт був у групі кальципотріолу, а ефект розвинувся після 11 міс лікування кальципотріолом. Оскільки не встановлено, що кальципотріол може викликати надниркову недостатність, появу ефекту не пов'язували з призначеним лікуванням.

Атрофія шкіри — одне з найчастіших ускладнень тривалої топічної стероїдної терапії. В цьому дослідженні не помічено жодної атрофії. Атрофію

шкіри зареєструвала Експертна рада у 4 (1,9%) пацієнтів у групі двокомпонентного засобу, 1 (0,5%) — у групі чергування та 2 (1,0%) — у групі кальципотріолу. У пацієнтів з групи двокомпонентного засобу атрофія з'явилася після 10—33 тиж дослідження. У трьох з них атрофія зникла, у четвертого — ні. Проте цей пацієнт застосовував топічні кортикостероїди протягом 10 років перед дослідженням і продовжував наносити препарат на атрофічні поверхні до кінця спостереження. У пацієнта з групи чергування атрофія з'явилася після 37 тиж і потім розіршилася. У двох пацієнтів з групи кальципотріолу атрофію помічено після 19—20 тиж, тобто через 15—16 тиж вживання кальципотріолу, тож не могла бути пов'язана з початковим 4-тижневим застосуванням двокомпонентного засобу. Тяжко інтерпретувати ці результати як атрофію шкіри, яка виникла після лікування, що очистило довгоіснуючі псоріатичні ураження, і яка могла бути результатом попередньої кортикостероїдної терапії.

Фолікуліт Експертна рада ідентифікувала в 4 пацієнтів: у 3 із групи двокомпонентного засобу та в 1 хворого з групи чергування. Всі випадки були легкі за перебігом і виникли на оброблюваних поверхнях. У пацієнтів з групи двокомпонентного засобу фолікуліт почався через 13—25 тиж дослідження. В одного хворого він розіршився через 44 дні, в іншого — через 38, в обох випадках — без спеціального лікування. У третього пацієнта він зберігався протягом решти терміну дослідження, яке тривало ще 34 тиж, і зник протягом 4 тиж після цього. Пацієнт із групи чергування мав три епізоди фолікуліту, що розпочалися через 36, 44 та 52 тиж дослідження й минули через 29, 28 та 25 днів відповідно. Інші види шкірних інфекцій, ідентифікованих Експертною радою, такі: у групі чергування фурункул та пусту-

лярна висипка в першого хворого, папілома шкіри в другого та фурункул у третього пацієнта і целюліт в одного пацієнта з групи кальципотріолу; всі випадки розрішилися.

У пацієнта з групи чергування Експертна рада встановила стрій шкіри. Зв'язок цієї події та призначеного лікування відсутній, пацієнта було включено в дослідження з уже існуючими елементами на інших частинах тіла, які були викликані надмірною масою та попереднім застосуванням кортикостероїдів.

Експерти виявили одного пацієнта з екхімозом й одного з пурпурою, обидва — в групі двокомпонентного засобу, та одного з пурпурою — в групі кальципотріолу. В усіх випадках вони регресували.

Також експерти ідентифікували депігментацію у двох пацієнтів з групи двокомпонентного засобу; один із цих випадків зник, а другий тривав після завершення дослідження. У групі кальципотріолу був також випадок гіпертрихозу.

Можна зробити висновок, що двокомпонентний препарат у разі застосування до 52 тиж є безпечним і добре переноситься у разі як окремого вживання, так і чергування кожні 4 тиж з кальципотріолом.

**Подяка**

Спонсор дослідження — LEO Pharma A/S. Автори вдячні Експертній раді (M. Bagot, G.R. Sharpe, N.K. Veien) та дослідникам:

Бельгія: W. Broeckx, P. De Merlier, J. Porters, O. Vanhooetghem;

Канада: R. Bissonnette, D. Gratton, S. Murrey, K. Papp, J. Tan, N.Wasel;

Данія: F. Gronhoj Larsen; Finland: A. Ahokallio, H. Majamaa, G. Molander;

Франція: S. Body, J-M. Bressieux, P. Combemale, L. Dubertret, A. Faure, B. Halioua, M.P. Hill Sylvestre, A. Khemis, M. Lahfa, M. Mauboussin-Gautron, J.P. Ortonne, J.L. Perrot, P. Plantin, G. Rostain, V. Salmon-Ehr; Germany: B. Gerlach, M. Sebastian;

Ірландія: C. Buckley, G. Murphy; Norway: J. Johnsen, M. Kramer, N. McFadden; Spain: J. Diaz-Perez, A. Marquina;

Швеція: V. Horova, F. Nyberg, T. Talme;

Велика Британія: A.V. Anstey, A. Bewley, A.C. Chu, W.S. Douglas, M.J. Goodfield, C.E.M. Griffiths, P.V. Harrison, C. Holden, S. Jones, J.A. Miller, C. Munro, R. Parslew, R.Ratnavel, D. Seukeran, T.K. Sripathy, G. Street, D. Tillman, I. Zaki.

**Матеріал надано представництвом компанії «Нікомед» в Україні**

**Підготував В.В. Короленко**

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Greaves M.W., Weinstein G.P. Treatment of psoriasis // N. Engl. J. Med.— 1995.— 332.— P. 581—588.
2. Finlay A.Y., Coles E.C. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients // Br. J. Dermatol.— 1995.— 132.— P. 236—244.
3. Kaufmann R., Bibby A.J., Bissonnette R. et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris // Dermatology.— 2002.— 205.— P. 389—393.
4. Papp K.A., Guenther L., Boyden B. et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— 48.— P. 48—54.
5. Douglas W.S., Poulin Y., Decroix J. et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris // Acta Derm. Venereol.— 2002.— 82.— P. 131—135.
6. Kragballe K., Noerrelund K.L., Lui H. et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis

- vulgaris // Br. J. Dermatol.— 2004.— 150.— P. 1167—1173.
7. Ashcroft D.M., Li Wan Po A., Griffiths C.E.M. Therapeutic strategies for psoriasis // J. Clin. Pharm. Ther.— 2000.— 25.— P. 1—10.
8. Ramsay C.A., Berth-Jones J., Brundin G. et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis // Dermatology.— 1994.— 189.— P. 260—264.
9. Poyner T., Hughes J.W., Dass B.K. et al. Long term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis // J. Dermatol. Treat.— 1993.— 4.— P. 173—177.
10. Ellis J.P., Griffiths W.A.D., Klaber M.R. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with calcipotriol ointment in patients unresponsive to short contact dithranol // Eur. J. Clin. Res.— 1995.— 7.— P. 247—257.
11. Gawkrödger D.J. on behalf of the Therapy Guidelines and Audit Subcommittee of the British Association of Dermatologists. Current management of psoriasis // J. Dermatol. Treat.— 1997.— 8.— P. 27—55.
12. International Conference on Harmonisation, Harmonised Tripartite Guideline. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions: E1 (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA435.pdf>).

**52-НЕДЕЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ДВУХКОМПОНЕНТНОГО ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИПОТРИОЛА/БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА («ДОВОБЕТ»/«ДАЙВОБЕТ»/«ТАКЛОНЕКС») ДЛЯ ЛЕЧЕНИЙ БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ**

**K. Kragballe, J. Austad, L. Barnes, A. Bibby, M. de la Brassinne, F. Cambazard, C. Fleming, H. Heikkila, D. Jolliffe, J. Peyri, A. Svensson, J. Toole, G. Wozel**

Обоснование. Показана безопасность и эффективность двухкомпонентного препарата кальципотриола и бетаметазона дипропионата — «Довобет»/«Дайвобет»/«Таклонекс» (LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark) в лечении псориаза в срок до 8 нед. Поскольку псориаз является хроническим заболеванием, которое может нуждаться в длительном лечении, необходимо исследование безопасности препарата при более длительном применении.

Цель — исследовать безопасность двух режимов терапии, в частности применения двухкомпонентного препарата в течение 52 нед, для лечения больных псориазом.

Методы. Пациенты (n = 634) были включены в рандомизированное двойное слепое исследование и разделены на терапевтические группы: 1) 52-недельное применение двухкомпонентного средства (группа двухкомпонентного средства); 2) 52-недельное чередование 4-недельных периодов применения двухкомпонентного средства и кальципотриола (группа чередования); 3) 4-недельное применение двухкомпонентного средства с последующим 48-недельным применением кальципотриола (группа кальципотриола). Препараты во всех группах применяли 1 раз/сут в случае необходимости.

Результаты. Неблагоприятные реакции на лекарства (НРЛ) отмечены у 45 (21,7%) пациентов группы двухкомпонентного средства, у 63 (29,6%) — в группе чередования и у 78 (37,9%) — в группе кальципотриола. Разница НРЛ в группе двухкомпонентного средства относительно группы кальципотриола составила 0,46 (95% доверительный интервал 0,30—0,70; P < 0,001). НРЛ, связанные с длительным назначением топичного кортикостероида, отмечены у 10 (4,8%) пациентов в группе двухкомпонентного средства, у 6 (2,8%) — в группе чередования и у 6 (2,9%) — в группе кальципотриола; наиболее частыми НРЛ были атрофия кожи, зарегистрированная у 4 (1,9%), 1 (0,5%) и 2 (1,0%) пациентов соответственно, и фолликулиты — у 3 (1,4%), 1 (0,5%) и ни у одного соответственно.

Выводы. Лечение двухкомпонентным средством в течение 52 нед можно считать безопасным и таким, которое хорошо переносится как при самостоятельном применении, так и при чередовании каждые 4 нед с кальципотриолом.

**52-WEEK RANDOMIZED SAFETY STUDY OF A CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE DIPROPIONATE TWO-COMPOUND PRODUCT (DOVOBET/DAIVOBET/TACLONEX) IN THE TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS**

**K. Kragballe, J. Austad, L. Barnes, A. Bibby, M. de la Brassinne, F. Cambazard, C. Fleming, H. Heikkila, D. Jolliffe, J. Peyri, A. Svensson, J. Toole, G. Wozel**

Background. The calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product Dovobet /Daivobet /Taclonex (LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark) has been shown to be safe and effective in the treatment of psoriasis for up to 8 weeks. As psoriasis is a chronic disease, long-term treatment may be required, so there is a need to investigate the safety of its use over a longer period of time.

Objectives. To investigate the safety of two treatment regimens involving use of the two-compound product over 52 weeks in the treatment of patients with psoriasis.

Methods. Patients (n = 634) were randomized double-blind to treatment with: (i) 52 weeks of the two-compound product (two-compound group); (ii) 52 weeks of alternating 4-week periods of the two-compound product and calcipotriol (alternating group); or (iii) 4 weeks of the two-compound product followed by 48 weeks of calcipotriol (calcipotriol group). Treatments in all groups were used once daily when required.

Results. Adverse drug reactions (ADRs) occurred in 45 (21.7%) patients in the two-compound group, 63 (29.6%) in the alternating group and 78 (37.9%) in the calcipotriol group. The odds ratio for an ADR in the two-compound group relative to the calcipotriol group was 0.46 (95% confidence interval 0.30–0.70; P < 0.001). ADRs of concern associated with long-term topical corticosteroid use occurred in 10 (4.8%) patients in the two-compound group, six (2.8%) in the alternating group and six (2.9%) in the calcipotriol group; those with the highest incidence were skin atrophy, occurring in four (1.9%), one (0.5%) and two (1.0%) patients, respectively, and folliculitis, in three (1.4%), one (0.5%) and no patients, respectively.

Conclusions. Treatment with the two-compound product for up to 52 weeks appears to be safe and well tolerated whether used on its own or alternating every 4 weeks with calcipotriol treatment.

УДК 616.5:615.357.453

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРУЖНОГО КОРТИКОСТЕРОИДА — МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА

*R. Scherer, K. Nowok et al.*

**Ключевые слова:** мометазона фуруат, клиническая эффективность, дерматозы, экзема, атопический дерматит, контактный дерматит, псориаз.

Мометазона фуруат (торговое название для России — «Элоком») — топический кортикостероид, зарегистрированный в Германии в 1993 г., а в России — в 1997 г.

Данный препарат отличается от аналогов особенностями молекулярной структуры, основу которой составляет метилпреднизолон. Мометазона фуруат не является фторированным кортикостероидом, но содержит два атома хлора в позициях 9, 21.

Как известно, фторирование кортикостероидов сопровождается развитием побочного эффекта — атрофии кожи. В позиции С17 в молекуле мометазона фуруата содержится остаток 2' фурунилкарбоновой кислоты; другие стероидные препараты не содержат подобных боковых цепей. В исследовании на животных показано, что введение гетероарильных сложных эфиров, особенно 2' фурурата, в позицию 179-альфа, 11-бета-дихлоркортикостероидов значительно увеличивает эффективность их противовоспалительного действия [1].

В исследованиях, посвященных механизмам развития воспалительного процесса в коже, было установлено участие интерлейкинов, например, при псориазе выявлено значительное повышение уровня интерлейкинов, и в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6) [2].

В исследовании Barton [3] было показано, что мометазона фуруат превосходит другие ГКС по степени угнетения провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Аналогичные результаты были получены группой исследователей под руководством Ruzicka [4] для интерлейкина-8.

Клиническое значение выявленного эффекта изучали в ряде сравнительных исследований. Эффективность мометазона фуруата оказалась выше, чем у бетаметазона валерата, триамцинолона ацетонида, фтораценолона ацетонида [5]. По результатам проведенных исследований Niedner отнес мометазона фуруат к группе наиболее высокоэффективных кортикостероидов, к которой также относятся бетаметазона валерат и дипропионат (табл. 1).

Интерес представляет прежде всего сочетание мощного противовоспалительного действия и хорошей переносимости мометазона фуруата; пос-

леднее качество не свойственно другим препаратам из III группы активности. При изучении переносимости препаратов выявлено, что по безопасности мометазона фуруат аналогичен гидрокортизону, относящемуся к группе низкоэффективных кортикостероидов [6, 7].

При длительном (более года) применении мометазона фуруата никаких клинических или гистологических признаков (даже начальных) развития атрофии кожи выявлено не было [8].

В настоящем исследовании изучали эффективность и безопасность мометазона фуруата на большой группе пациентов при участии врачей амбулаторной сети.

### Материалы и методы

#### Пациенты

В исследовании участвовал 22 831 пациент. В 142 случаях было получено недостаточное количество данных, поэтому оценить результаты исследования не удалось. Из 22 689 пациентов, завершивших исследование, 12 732 были женщины, а 9801 — мужчины. Средний возраст пациентов составил 41,2 года (минимальный — 1 месяц, максимальный — 97 лет). В исследовании участвовали 662 пациента в возрасте от 0 до 6 лет. У 71 пациента лечение было прекращено до завершения программы исследования.

#### Диагнозы

Пациенты, включенные в исследование, страдали острой экземой (41,56%), атопическим дерматитом (21,89%), псориазом (20,34%). Кроме того, мометазона фуруат использовали для лечения красного плоского лишая и аллергических экзантем (табл. 2). В структуру «экзема» относили прежде всего контактный дерматит (у 80,05%) и не включали атопический дерматит.

У 56,85% пациентов наблюдалось хроническое течение заболевания длительностью не менее 4 недель. Средняя продолжительность заболевания составила 5 недель (диапазон значений от 1 дня до 61 года). В 45% случаев больные получали терапию курсом не более 4 недель.

#### Терапия до начала исследования

В целом лечение до начала исследования получали 9770 пациентов (43,06% всех пациентов). Терапию местными ГКС получали 24,29% пациентов. Низкоактивные ГКС назначали 3853 пациентам,

\* *Peferam stammi: Erste erfahrungen mit mometason fuorat in der praxisein neues topisches kortikoid mit verbessertem risikonutzenverhaltnis // Dt. Derm. — 1995. — Vol. 43. — P. 280—288.*

Таблица 1. Классификация активности топических ГКС (по R. Niedner) [10]

Международное название	Концентрация	Название препарата в Германии
<b>Класс I</b>		
Гидрокортизон	0,333 0,500	Sanatison Mono 1/3% Ficortril mite 0,5% Ficortril лосьон Hydrocortisone-Wolff 0,5% Munitren H жирный/обезжиренный
	1,000	Ficortril мазь 1% Sanatison Mono 1% Hydrocortison-Wolff 1% Cutisol Cutisol crinale
Преднизолон	0,250	Prednisoloncreme крем LAW Prednisolonsalbe мазь LAW
	0,400	Linola-H N Linola-H-Fett-N
<b>Класс II</b>		
Гидрокортизон-17-бутират	0,100	Alfason
Предникарбат	0,250	Dermatop
<b>Класс III</b>		
Мометазона фуруат	0,100	Erucal
Бетаметазона валерат	0,100	Cordes Beta Betamethason Wolff Betnesol-V crinale Betnesol-V Celestan-V crinale Celestan-V
<b>Класс IV</b>		
Клобетазол-17-пропионат	0,050	Dermoxinale Dermoxin

Таблица 2. Структура заболеваний у больных, получавших лечение мометазона фуруатом

Заболевание	Количество пациентов
Экзема (за исключением атопического дерматита), в т. ч.: контактная экзема себорейная экзема экзема слухового прохода	12 142 (53,5%) 9721 (80%) 360 (2,9%) 60 (0,5%)
Атопический дерматит	5194 (22,9%)
Псориаз	4615 (20,3%)
Аллергические высыпания: фотодерматозы аллергическая реакция на укусы насекомых	740 (3,3%) 125 (16,9%) 104 (14,0%)
Красный плоский лишай	114 (0,5%)
Простая чесотка	44 (0,1%)
Другие	317 (1,4%)
Всего*	23 166 (102,1%)

Примечание. \* В 443 случаях было установлено 2 диагноза, в 7 случаях — 3 диагноза.

умеренно активные — 1757 пациентам, высокоактивные — 536 пациентам.

У 5375 пациентов потребовалось перейти на терапию мометазона фуруатом, поскольку первоначальная терапия другими ГКС обеспечивала только неудовлетворительный или слабый (удовлетворительный) эффект. В 981 случае данных об эффективности предшествующей терапии не было.

#### Терапия мометазона фуруатом

В настоящем исследовании мометазона фуруат в форме крема и мази использовали при лечении экзем более чем в 80% случаев; лосьон использовали при лечении псориаза и экзем; сочетание мази/крема с лосьоном чаще всего использовали при псориазе.

Средняя продолжительность лечения составила 27 дней (от 1 дня до 36 недель). У 37% пациентов (8395 человек) продолжительность терапии составила более 4 недель. У 1067 пациентов, страдавших псориазом, 911 пациентов, страдавших атопическим дерматитом, и 747 больных, страдавших экземой, лечение продолжалось более 7 недель. Максимальная продолжительность лечения составила более 36 недель.

Большинство пациентов проходили контрольное обследование в течение исследования трехкратно.

Интервалы между контрольными визитами определял лечащий врач. Первую фазу контроля прошли 22 654 пациента, третью фазу — 11 873 пациента.

*Локализация поражений*

У 62,9% больных поражение локализовалось на верхних и нижних конечностях. У 1479 пациентов (11,9%) поражение локализовалось в чувствительных к развитию атрофии областях, таких как наружный слуховой проход, лицо и подмышечные впадины.

У 1090 (4,8%) пациентов мометазона фуорат наносили на лицо. Площадь участка, на который наносили препарат, в среднем составила 9,9% от площади поверхности тела (диапазон значений от 0,1% до 100%). В отличие от существующих правил использования наружных ГКС мометазона фуорат наносили на всю поверхность тела у 278 пациентов (1,23%).

*Дополнительно назначавшиеся лекарственные средства*

Дополнительное лечение кожных поражений другими лекарственными средствами проводили у 3367 пациентов (14,83%). Использовались системные антигистаминные препараты, ультрафиолетовое облучение, а также наружные средства, содержащие мочевину, и немедикаментозные методы лечения. В большинстве случаев (n = 467) показанием к назначению дополнительной терапии служил зуд.

**Результаты**

При оценке результатов исследования определяли ряд кожных симптомов (зуд, шелушение, эритема, инфильтрация), а также общую эффективность и переносимость терапии; учитывали также мнение врачей и пациентов.

Интенсивность симптомов оценивали по 4-балльной шкале: от 0 до 3 баллов: 0 — отсутствие симптома; 1 — легкая выраженность; 2 — умеренная выраженность; 3 — значительная степень выраженности симптома.

У 97,1% пациентов под воздействием терапии мометазона фуоратом зуд значительно уменьшился. Такие симптомы, как эритема, шелушение, инфильтрация, более чем у 90% больных на фоне использования мометазона фуората при последнем контрольном исследовании по сравнению с исходным уменьшались.

Эффективность лечения оценивали по следующей шкале: 1 — очень высокая; 2 — высокая; 3 — удовлетворительная; 4 — низкая; 5 — неудовлетворительная степень эффективности. При последней фазе контрольного обследования, которую прошли 22 654 пациента, в 91,9% случаев эффективность терапии оказалась высокой и очень высокой. Эффективность лечения мометазона фуоратом в группе больных с экземой оказалась максимальной и достигла 95,1%. При атопическом дерматите и псориазе эффективность лечения также в среднем превышала 80% (рисунок).

Эффективность терапии острых заболеваний оказалась преимущественно высокой и очень высокой. При лечении хронических заболеваний вы-

сокая и очень высокая эффективность терапии наблюдалась у 10 958 пациентов (87,8%).

*Лечение детей младше 6 лет (дополнительное исследование)*

Лечение мометазона фуоратом проводили 662 детям в возрасте от 1 мес до 6 лет. Наиболее часто в этой группе пациентов диагностировали атопический дерматит — в 197 случаев (75,1%). Из лекарственных форм мометазона фуората у детей наиболее часто применяли крем (у 53,9% больных).

В процессе лечения атопического дерматита выраженность зуда снижалась у 98,3% пациентов (по результатам сравнения последнего контрольного обследования и исходных данных). В 95,3% случаев у детей с атопическим дерматитом также уменьшалась выраженность эритемы.

По данным последнего контрольного исследования, эффективность терапии, независимо от диагноза, составила 93,2%.

*Переносимость лечения*

Среди 22 653 пациентов развитие нежелательных реакций отмечено только у 97 пациентов, что составило 0,4%. При опросе о развитии побочных эффектов лечения 99,41% пациентов ответили отрицательно.

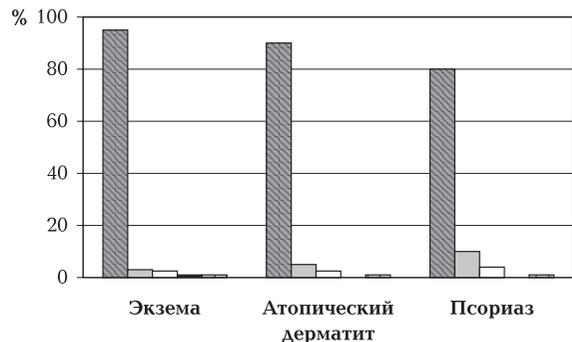
Из 662 детей младше 6 лет преходящие местные нежелательные реакции отмечены только в 3 случаях. Атрофии кожи, несмотря на то, что в ряде случаев продолжительность лечения достигала 36 недель, не было выявлено ни у одного из пациентов.

*Опрос пациентов и врачей по завершении исследования*

В 88,4% случаев пациенты оценивали эффективность терапии как высокую или очень высокую.

Режим лечения с применением препарата 1 раз в сутки 67,2% пациентов оценили как хороший или очень хороший.

В отношении косметического комфорта терапии 94% пациентов отметили, что мазь, лосьон или крем хорошо впитываются. Отсутствие пятен на коже и на одежде после нанесения мази отметили 88,4% пациентов. То, что мазь, лосьон или крем хорошо втираются в кожу, отметили 93,5% пациентов.



**Рисунок. Эффективность лечения мометазона фуоратом при последнем контроле у больных разных групп**

Врачи оценили как удовлетворительную эффективность лечения в 68,3% случаев, переносимость лечения — в 72,1% случаев, однократный режим применения препарата (допустимый только для мометазона фууроата) — в 72,6% случаев.

### Обсуждение

Мометазона фууроат по результатам пробы с вазоконстрикцией оказался не менее эффективен, чем бетаметазона валерат. В пробе с кротоновым маслом эффективность мометазона фууроата в отношении подавления активности воспаления оказалась в шесть раз выше, чем бетаметазона валерата [1].

По клинической эффективности мометазона фууроат не уступает триамцинолона ацетониду [4] и превосходит бетаметазона валерат [9].

Благодаря выраженному противовоспалительному действию мометазона фууроат относят к группе высокоэффективных кортикостероидов по классификации Niedner [10]. Наряду с оценкой эффективности ГКС этого класса есть необходимость в проведении широкомасштабных амбулаторных клинических исследований по их переносимости. Данное клиническое исследование хотя и не было контролируемым, однако большой объем выборки пациентов и разнообразие областей применения мометазона фууроата позволили получить значимые данные относительно его безопасности и эффективности.

Наиболее высокий эффект от лечения мометазона фууроатом наблюдался при остром течении заболевания (96,6%). Также препарат оказался высокоэффективным при лечении экзем (в 95,1% случаев эффективность лечения была высокой или очень высокой). При псориазе и атопическом дерматите общая эффективность лечения расценена как высокая более чем в 80% случаев.

Из различных лекарственных форм мометазона фууроата в 41,1% случаев применяли крем. Наряду с кремом применяли также мазь и лосьон мометазона фууроата.

Все пациенты, включенные в исследование, так же оценивали переносимость терапии. В 37% случаев длительность терапии составила больше 4 недель. Псориаз в 23,1% случаев лечили более 7 недель. Атопический дерматит в 36,3% случаев лечили в течение 3—4 недель, а в 17,5% случаев — более 7 недель.

Случаев развития атрофии кожи не было выявлено. Последнее наблюдение согласуется с данными группы исследователей, руководимой Brash, которые использовали мометазона фууроат более года

[8]. В этом исследовании никаких клинических или гистологических признаков (даже начальных) развития атрофии кожи выявлено не было.

Лечение мометазона фууроатом проводили 521 пациенту, у которого кожные поражения локализовались в зонах с повышенным риском развития атрофии кожи (например, на лице, ушных раковинах, в наружном слуховом проходе, подмышечных впадинах, области гениталий). Ни у одного из этих пациентов атрофия кожи не развилась.

У 278 пациентов, которым вопреки стандартным схемам мометазона фууроат наносили на всю поверхность тела, также наблюдалась очень хорошая переносимость препарата.

У 662 детей от 1 мес до 6 лет, участвовавших в данном исследовании, наблюдалась очень хорошая переносимость мометазона фууроата, и случаев развития атрофии кожи на фоне его применения выявлено не было. При сравнительном исследовании мометазона фууроата и гидрокортизона при их нанесении на область лица переносимость препаратов оказалась сходной [11].

В заключение следует отметить, что ни у одного из участвовавших в настоящем исследовании пациентов развития атрофии кожи на фоне терапии мометазона фууроатом не наблюдалось, в то время как терапия аналогичными препаратами из группы высокоэффективных кортикостероидов (по классификации Niedner) длительностью более 7 недель сопровождалось увеличением частоты развития атрофии кожи.

Врачи и пациенты отмечали удачное сочетание высокой эффективности и хорошей переносимости мометазона фууроата.

Известно, что назначение препарата один раз в сутки обеспечивает достаточно высокую приверженность пациентов к лечению, что и было подтверждено при опросе пациентов по завершении исследования.

Полученные нами данные нельзя считать окончательными, для их верификации следует провести сравнительное рандомизированное контролируемое клиническое испытание. Тем не менее исследование проведено на большой выборке пациентов, и это позволяет утверждать, что применение мометазона фууроата высокоэффективно и безопасно.

Мометазона фууроат — первый из группы высокоэффективных кортикостероидов по классификации Niedner, не обладающий способностью вызывать атрофию кожи.

**Статья адаптирована и представлена для публикации компанией «Шеринг Плау»**

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Popper T.L., Gentles M.J., Kung T.T. et al. Structure activity relationships of a series of novel topical corticosteroids // *J. Steroid. Biochem.*— 1987.— 27, N 4—6.— P. 837—847.
2. Grossman R.M., Krueger J., Yourish D. G.P. et al. Interleukin 6 in expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*.— 1989.— 86.— P. 63—67.
3. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M.I. Cytokine inhibition by a novel steroid. Mometasone furoate // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*— 1991.— 13. 3.— P. 251—261.
4. Ried C., Michel G., Beetz A. et al. Novel steroid derivative modulates gene expression of cytokines and growth regulators. Accepted in *Skin Pharmacology*.
5. Medansky R.S., Bressinck R., Cole. G.W. et al. Mometasone furoate ointment and cream 0.1 percent in treatment of psoriasis: comparison with ointment and cream formulations of fluocinolone acetonide 0.025 percent and triamcinolone acetonide 0,1 percent // *Cutis.*— 1988.— 42.— P. 480—485.
6. Hoybye S., Moller S.B., De Cunna Bang F. et al. Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone butyrate // *Curr. Ther. Res.*— 1991.— 50, 1.— P. 67—72.
7. Vernon H.J., Lane A.T., Weston W. Mometasone furoate 0,1% cream and hydrocortisone 0,1% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991.— 24.— P. 603—607.
8. Brasch J. Das atrophogene Potential von Mometasonfuroat im klinischen Langzeitversuch // *Z. Hautkr.* 1991.— 1988.— 66, N 9.— S. 785—787.
9. Swinehart J.M., Barkoff J.R., Dvorkin D. et al. Mometasone furoate lotion once daily versus triamcinolone acetonide lotion twice daily in psoriasis // *Int. J. Dermatol.*— 1989.— 28.— P. 680—681.
10. Niedner R. Niedner-Tabelle. *Forschung und Praxis* 177/94.
11. Katz H.I., Prwaer S.E., Lindholm J.S. et al. In vivo model to assay the atrophogenicity of topical steroids.— *American Acad. of Dermatology, 47th Annual Meeting, Washington D.C., December 3—8.*— 1988.

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЗОВНІШНЬОГО КОРТИКОСТЕРОЇДА — МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТУ

R. Scherer, K. Nowok et al.

У статті описано результати багатоцентрового дослідження з вивчення ефективності та безпечності топічного глюкокортикостероїда (ГКС) — мометазону фуруату у 22 831 пацієнта з різними дерматозами: екземою, атопічним дерматитом, псоріазом, червоним пласким лишаєм, алергійними екзантемами, контактним дерматитом тощо. В дослідженні взяли участь 5500 лікарів амбулаторної мережі (дерматологи, лікарі загальної практики). Мометазону фуруат («Елоком») призначали хворим 1 раз на добу у вигляді мазі, крему, лосьйону. Ефективність пригнічення симптому шкірного свербіжув внаслідок лікування сягала 97,1%, інших шкірних симптомів — еритеми, лущення, інфільтрації — понад 95%. Загалом ефективність терапії вже на 2-му тижні лікування виявилася понад 80%. Небажані реакції спостерігалися лише в 0,4% випадків (з 22 831 клінічного спостереження). Атрофію шкіри при лікуванні мометазону фуруатом не виявлено в жодному випадку. Ефективність лікування мометазону фуруатом позитивно оцінили як пацієнти, так і лікарі, які відзначили високу налаштованість хворих на лікування завдяки режиму застосування препарату одноразово на добу.

УДК 616.5-001/-002-056.3-053.2-08:612.017

## ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА МЕХАНІЗМИ КОСТИМУЛЯЦІЇ ІМУНІТЕТУ В ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

П.В. Чернишов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Ключові слова:** atopічний дерматит, костимулювальні молекули, імуноглобуліни класу E, специфічні імуноглобуліни класу E.

У патогенезі atopічного дерматиту (АД) відіграють визначальну роль активовані Т- та В-лімфоцити [17]. Типовою патогенетичною ознакою atopічного дерматиту є підвищена продукція загальноімуноглобуліну E (IgE) та специфічних IgE антитіл, що виробляються В-лімфоцитами внаслідок стимуляції останніх інтерлейкіном-4. Головним джерелом продукції інтерлейкіну-4 є активовані Т-лімфоцити-хелпери другого типу (Th<sub>2</sub>). Активація лімфоцитів може бути лише за умови дії двох сигналів — специфічних рецепторів Т-лімфоцитів та костимулювальних молекул. Найвідомішим шляхом костимуляції є молекули B7 на антигенпрезентуючих клітинах, що поєднуються з CD28 на мембрані Т-лімфоцитів. З'єднання вказаних молекул доставляє сигнал Т-лімфоцитам, що стимулює продукцію ними цитокінів і сприяє їхній проліферації та диференціюванню. Першою з родини B7 було ідентифіковано молекулу B7-1 (CD80), а потім B7-2 (CD86) [5]. Експериментально було показано, що Th<sub>2</sub>-тип імунної відповіді потребує костимуляції за участю CD28 [7, 19]. Низка досліджень засвідчила потребу CD28 для диференціювання Th<sub>2</sub>-лімфоцитів, але існують роботи, які цього не підтверджують [23, 25]. У трансгенних мишей із дефіцитом CD28 та експресією специфічного для овальбуміну Т-клітинного рецептора спостерігалось зниження продукції IL-4 за збереження нормальної продукції інтерферону-гамма [12]. Є дані, що цитотоксичні Т-лімфоцити активно виробляють інтерферон-гамма, а IL-4 запобігає втраті експресії CD28 [18, 22]. Тобто можна було б очікувати зміни в експресії CD28 при алергійних хворобах. Водночас шведські дослідники не виявили вірогідної різниці експресії CD28 на Т-лімфоцитах у дітей, хворих на АД, та дітей без atopії [28].

Дані лабораторних досліджень вказують, що Th<sub>2</sub>-лімфоцити залежать від взаємодії CD28 із B7-2 рецепторами [15]. Під час дослідження *in vitro* людських Т-лімфоцитів виявлено, що B7-2 ініціюють продукцію IL-4 найвищими Т-лімфоцитами [10]. Інші дослідники продемонстрували, що і B7-1, і B7-2 здатні до костимуляції продукції IL-4 та інтерферону-гамма Т-лімфоцитами в мишей [16, 21]. У незначній кількості дорослих хворих на АД спостерігалось підвищення рівнів B7-2 на В-лімфоцитах за нормальних показників експресії B7-1, також виявлено кореляцію B7-2 на В-лімфоцитах із загальним IgE у сироватці крові пацієнтів, що дало підстави авторам говорити про роль B7-2 В-лімфоцитів у синтезі IgE [14].

Отже, більшість літературних джерел свідчать про потребу в CD28 для активації Th<sub>2</sub>-типу імунної відповіді, зокрема стимулювання продукції IL-4, та потенційно важливу роль механізму костимуляції CD28/B7 при atopічному дерматиті. При цьому переважно автори вказують, що саме експресія молекул B7-2, але не B7-1 більшою мірою пов'язана з Th<sub>2</sub>-типом імунної відповіді та синтезом IgE.

Найпоширенішим серед харчових алергенів, які провокують АД у дітей, фахівці Європи та США вважають білок коров'ячого молока. Оцінка ролі підозрілих харчових продуктів та тимчасове усунення їх із раціону дитини під контролем лікаря може бути ефективним [4, 6, 9]. Лабораторні тести є корисними у визначенні специфічних IgE, зокрема до харчових алергенів [5].

Зволожувальні препарати належать до першої лінії у лікуванні АД [2]. Французькі вчені продемонстрували, що після застосування термальної води «Авен» у хворих на АД підвищувалася секреція інтерферону-гамма при стимуляції антитілами до CD3, а секреторна активність IL-4 зменшувалася у присутності форбол-міростат-ацетату, фітогемогляутиніну та стафілококового ентеротоксину. Отже під впливом термальної води «Авен» змінювалася секреція лімфоцитами цитокінів *in vitro*, що, на думку дослідників, зумовлювало зменшення вмісту IgE [3]. Препарат «Триксера», розроблений для догляду за atopічною шкірою, є емульсією води в олії з високим відсотковим вмістом термальної води «Авен» (50%) у поєднанні з трьома активними інгредієнтами рослинного походження: керамідами 3, лінолевою та ліноленовою жирними кислотами, фітостеролами, а також глікоколем, що зменшує свербіння. Проведене у Франції дослідження впливу засобу «Триксера» на вияві АД протягом тривалого періоду показало, що препарат мав добру переносність, а хворі зауважували добрі косметичні властивості та комфортний стан шкіри [1].

Є повідомлення, що лактобацили (*Lactobacillus*) можуть пригнічувати експресію B7-2 у мишей [13]. Експериментальні дослідження сприяли уявленню, що інтестинальні мікроорганізми — це важливі регулятори імунної відповіді та оральної толерантності [20, 27]. Позитивний ефект від пробіотиків при atopічному дерматиті виявлено в дітей з алергією до коров'ячого молока [8]. Доведено, що використання кількох пробіотичних мікроорганізмів не тільки не ефективно, а й може сприяти Th<sub>2</sub>-відповіді

ді, яка підтримує алергію [24]. Найбільше перевіреними в світовій клінічній практиці пробіотичними мікроорганізмами є лактобацили. Найбільший досвід накопичено із застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG. В Україні зареєстровано багато пробіотиків, до складу яких входять різні мікроорганізми, часто лише сапрофітні, а не облігатні, тобто корисні представники кишкової мікрофлори, нерідко у великій кількості (понад три) і часто не повністю перевірені на безпечність. Після ознайомлення з переліком пробіотичних препаратів, зареєстрованих в Україні, було встановлено, що тільки «Лацидофіл» містить *Lactobacillus rhamnosus*, причому практично один штамп (95% припадає на *L. rhamnosus* і 5% на *L. acidophilus*). Крім того, «Лацидофіл» один із небагатьох пробіотичних препаратів, що не містить домішків молока, оскільки лактобацили для цього препарату вирощують на безмолочному середовищі. Це слід враховувати під час вибору пробіотичних препаратів для дітей з алергією до коров'ячого молока.

Мета роботи — з'ясувати вплив обраного лікування на механізм коstimуляції V7-2/CD28, а також визначити зв'язок цього механізму з клінічними виявами АД та продукцією загального і специфічного IgE у дітей, хворих на АД.

**Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням перебувало 58 дітей з atopічним дерматитом віком до 4 років із алергією до коров'ячого молока, підтвердженою специфічними IgE, IgG та анамнестичними даними. До початку досліджень за дітьми спостерігав алерголог. Діагноз atopічного дерматиту встановлювали за критеріями Hanifin і Rajka [11]. Пацієнти і далі перебували на елімінаційній дієті (безмолочній), а в разі природного вигодовування — їхні матері.

Основну групу становили 30 хворих на atopічний дерматит, які вживали препарат «Лацидофіл» (*Lactobacillus rhamnosus* — 95%) по 1 капсулі під час

їди протягом 1 міс. Капсулу розламували, а її вміст (в одній капсулі 2 млрд живих бактерій) розчиняли у столовій ложці з теплою рідкою їжею. До контрольної групи увійшли 28 дітей з atopічним дерматитом, яким було призначено плацебо (мальто-декстрин) по 1 капсулі на день під час їди протягом 1 міс. Капсулу розламували, а її вміст розчиняли у столовій ложці з теплою рідкою їжею. Як базисну терапію в обох групах використовували зволожувальні препарати — «Триксера крем» та «Триксера засіб для ванн».

До та після місячного курсу лікування обчислювали індекс SCORAD для оцінення тяжкості atopічного дерматиту [26].

Також до та після лікування визначали рівні загального IgE за допомогою імуноферментного аналізу («Хема-медика», Москва) та специфічні IgE до коров'ячого молока за допомогою IgE-специфічного реверсованого ензимо-алерго-сорбентного тесту для вимірювання специфічного IgE у сироватці або плазмі крові людини (Dr. Fooke, Німеччина).

До та після лікування в усіх дітей визначали рівні експресії V7-2 на V-лімфоцитах та CD28 — на CD3<sup>+</sup>CD57-T-лімфоцитах за допомогою багатокольорової проточної цитометрії у периферійній крові. На обстеження, лікування дітей та використання результатів спостереження для аналізу і публікацій дали згоду батьки.

Результати досліджень обробляли за допомогою математичної статистики. Для оцінки вірогідності різниці показників до та після лікування використовували парний тест за Вілкоксоном. Для кореляційного аналізу використовували рангову кореляцію за Спірманом.

**Результати та їхнє обговорення**

Показники експресії V7-2 на V-лімфоцитах та CD28 на CD57<sup>+</sup>-T-лімфоцитах у основній групі та групі контролю до та після лікування наведено у табл. 1, 2. Динаміку рівнів загального IgE та специ-

Таблиця 1. Динаміка експресії V7-2 на V-лімфоцитах та CD28<sup>+</sup> на CD3<sup>+</sup>CD57-T-лімфоцитах у периферійній крові хворих основної групи (n = 30)

Показник	%		10 <sup>6</sup> кл./л	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Експресія V7-2 на V-лімфоцитах	7,07 ± 0,83	9,58 ± 1,40*	32,62 ± 6,05	42,23 ± 8,33
CD28 <sup>+</sup> на CD3 <sup>+</sup> CD57-T-лімфоцитах	87,70 ± 1,25	88,30 ± 1,70	3543,44 ± 362,14	3156,92 ± 299,29

Примітка. \* P < 0,05.

Таблиця 2. Динаміка експресії V7-2 на V-лімфоцитах та CD28<sup>+</sup> на CD3<sup>+</sup>CD57-T-лімфоцитах у периферійній крові хворих контрольної групи (n = 28)

Показник	%		10 <sup>6</sup> кл./л	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Експресія V7-2 на V-лімфоцитах	7,85 ± 0,57	9,85 ± 1,49	59,43 ± 17,05	48,14 ± 15,76
CD28 <sup>+</sup> на CD3 <sup>+</sup> CD57-T-лімфоцитах	87,60 ± 2,46	88,77 ± 4,04	4259,80 ± 567,33	3607,67 ± 841,85

Примітка. \* P < 0,05.

Таблиця 3. Динаміка рівнів загального та специфічного до коров'ячого молока ІgЕ до та після лікування у хворих основної та контрольної груп, МО/мл

Показник	Основна група (n = 30)		Контрольна група (n = 28)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний ІgЕ	206,30 ± 35,23	203,10 ± 34,60	215,25 ± 76,52	213,0 ± 72,70
Специфічний ІgЕ	8,49 ± 4,55	6,39 ± 3,38	9,04 ± 4,08	15,30 ± 7,05

Примітка. \*  $P < 0,05$ .

фічного ІgЕ до коров'ячого молока наведено в табл. 3. У хворих основної групи середнє значення показника SCORAD знизилося з  $34,15 \pm 3,83$  до  $19,83 \pm 2,16$  ( $P < 0,01$ ), а в групі контролю — з  $36,90 \pm 4,04$  до  $18,80 \pm 3,26$  ( $P < 0,01$ ), але істотним це зменшення виявилось у 63% хворих основної групи та лише у 32% пацієнтів контрольної групи. Аналіз динаміки SCORAD у дітей з тяжким ступенем atopічного дерматиту (до лікування SCORAD більш як 30) показав: у групі пацієнтів, яким призначали «Лацидофіл», SCORAD знизився суттєво з  $44,1 \pm 1,9$  до  $23,2 \pm 3,4$  ( $P < 0,001$ ); у групі плацебо показник також знизився, але несуттєво — з  $43,8 \pm 2,3$  до  $28,8 \pm 5,0$  ( $P = 0,05$ ).

Рівні експресії B7-2 на В-лімфоцитах корелювали з експресією CD28 на CD3<sup>+</sup>CD57-T-лімфоцитах у хворих обох груп до та після лікування ( $P < 0,01$ ). До лікування відсоток В-лімфоцитів з експресією B7-2 мав від'ємну кореляцію з показником SCORAD ( $P < 0,05$ ). Після лікування виявлено пряму кореляцію між CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD57-T-лімфоцитами та SCORAD ( $P < 0,01$ ) в обох групах. Рівні загального ІgЕ та специфічного ІgЕ після лікування мали зворотну кореляцію з експресією B7-2 на В-лімфоцитах ( $P < 0,05$  та  $P < 0,01$  відповідно) (рисунок).

Отримані дані переконливо свідчать про важливість шляху стимуляції CD28/B7-2 у механізмах, що підтримують хронічне запалення у дітей, хворих на АД. Той факт, що залежність між рівнями експресії CD28 на Т-лімфоцитах та B7-2 на В-лімфоцитах зберігається навіть за умови вірогідного зниження активності патологічного процесу, вказує, що встановлена закономірність є не лише наслідком бурхливої відповіді імунної системи під час загострення АД, а й доводить роль шляху стимуляції у патогенетичних механізмах, які забезпечують хронічний перебіг АД. Додатковим доказом цього є поява кореляції високої статистичної вірогідності експресії CD28 Т-лімфоцитами з клінічними виявами дерматозу саме після лікування та статистично вірогідного зниження показника SCORAD. Отже, під час загострення АД активізується багато імунологічних механізмів, які втрачають свою роль у разі регресії клінічних виявів і на перший план виходять механізми, які зумовлюють хронічний характер захворювання.

До лікування було встановлено зворотну залежність відсоткового рівня експресії B7-2 В-лімфоци-

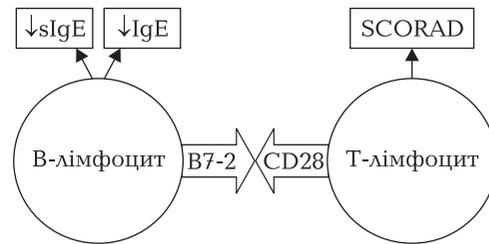


Рисунок. Кореляційні зв'язки після лікування у дітей, хворих на АД. З'єднання елементів малюнка за допомогою стрілок відповідає наявності кореляційних зв'язків між цими елементами. Наявність стрілки у середині елемента малюнка вказує на зворотний характер кореляції

тами з показником SCORAD. Тобто, що тяжчі клінічні вияви АД, то менший відсоток B7-2 на В-лімфоцитах. Після лікування статистично вірогідно підвищився саме відсотковий рівень експресії B7-2 на В-лімфоцитах в основній групі, де хворим було призначено «Лацидофіл та «Триксеру». В контрольній групі вірогідні зміни цього показника не простежувалися.

Отже, вірогідне підвищення відсоткового рівня експресії B7-2 на В-лімфоцитах у пацієнтів основної групи доводить перевагу комплексного застосування зволожувальних засобів «Триксера» та пробіотиком «Лацидофіл» при АД. Слід звернути увагу й на зворотну кореляцію експресії B7-2 В-лімфоцитами з рівнями загального та специфічного ІgЕ після курсу терапії. Тобто що вищими були рівні B7-2 + В-лімфоцитів, то меншими виявлялися значення загального та специфічного ІgЕ. Враховуючи важливу роль ІgЕ у патогенезі АД, вірогідне підвищення експресії B7-2 на В-лімфоцитах у хворих основної групи після лікування за умови такої зворотної кореляції також слід вважати перевагою застосованої комплексної терапії.

Таким чином, показано важливу роль механізму стимуляції B7-2/CD28 у дітей, хворих на АД, та вплив комплексного лікування із застосуванням зволожувальних засобів «Триксера» і пробіотика «Лацидофіл» на складову вказаного механізму — експресію B7-2 на В-лімфоцитах, що супроводжувалося вірогідним поліпшенням клінічних виявів дерматозу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герреро Д., Серар Ш. Преимущества применения нового смягчающего средства («Триксеры») у пациентов, страдающих атопическим дерматитом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 3.— С. 41—44.
2. Калюжная Л.Д. Атопическая экзема // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 4.— С. 16—19.
3. Серар Ш. Атопический дерматит и термальна вода Авен // Україн. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 2.— С. 33—36.
4. Хэбиф Т. Кожные болезни: Диагностика и лечение — М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 672 с.
5. Abbas A., Lichtman A. Cellular and molecular immunology — Philadelphia: Elsevier Science, 2003.— 562 p.
6. Barrio V.R., Eichenfield L.F. The benefits and risks of atopic dermatitis treatment // Eur. Dermatol. Review.— 2006.— P. 15—17.
7. Chapoval S.P., David C.S. CD28 co-stimulation is critical for experimental allergic asthma in HLA-DQ8 transgenic mice // Clin. Immunol.— 2003.— 106.— P. 83—94.
8. Cukrowska B., Ceregre A., Witoslaw U. et al. The effect of novel probiotic Lactobacillus Casei/Paracasei Strains on clinical symptoms of atopic dermatitis and serum cytokine profile in children with cows milk allergy // Book of Abstracts 16-th European Congress of Immunology: September 6—9, 2006, Paris/France.— P. 437.
9. Darsow U., Lubbe J., Taieb A. et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // JEADV.— 2005.— Vol 19.— P. 286—295.
10. Freeman G.J., Boussiotis V.A., Anumanthan A. et al. B7-1 and B7-2 do not deliver identical costimulatory signals, since B7-2 but not B7-1 preferentially costimulates the initial production of IL-4 // Immunol.— 1995.— Vol. 2.— P. 523—532.
11. Hanifin J., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venereol.— 1980.— Vol. 92.— P. 44.
12. Howland K.C., Ausubel L.J., London C.A., Abbas A.K. The roles of CD28 and CD40 ligand in T cell activation and tolerance // J. Immunol.— 2000.— Vol. 164.— P. 4465—4470.
13. Inoue R., Otsuka M., Nishio A., Ushida K. Primary administration of Lactobacillus johnsonii NCC533 in weaning period suppresses the elevation of proinflammatory cytokines and CD86 gene expressions in skin lesions in NC/Nga mice // Immunol. Med. Microbiol.— 2007.— Vol. 50 (1)— P. 67—76.
14. Jirapongsananuruk O., Hofer M.F., Trumble A.E. et al. Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis // J. Immunol.— 1998.— Vol. 160.— P. 4622—4627.
15. Kuchroo V.K., Das M.P., Brown J.A. et al. B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activated differentially the Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> developmental pathways: application to autoimmune disease therapy // Cell.— 1995.— Vol. 80.— P. 707—718.
16. Lanier L.L., O'Fallon S., Somoza C. et al. CD80 and CD86 provide similar costimulatory signals for T cell proliferation, cytokine production, and generation of CTL // J. Immunol.— 1995.— Vol. 154.— P. 97—105.
17. Leung D.Y. The immunologic basis of atopic dermatitis // Clin. Rev. Allergy.— 1993.— Vol. 11.— P. 447—469.
18. Labelette M., Leuteurtre E., Thumerelle C. et al. Peripheral human CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> T lymphocytes give rise to CD28- progeny, but IL-4 prevents loss of CD28 expression // Int. Immunol.— 1999.— Vol. 11.— P. 1327—1336.
19. Macphee I.A., Turner D.R., Yagita H. et al. The Th<sub>2</sub>-response in mercuric chloride-induced autoimmunity requires continuing costimulation via CD28 // Clin. Exp. Immunol.— 2002.— Vol. 129.— P. 405—410.
20. Maeda Y., Noda S., Tanaka K. et al. The failure of oral tolerance induction is functionally coupled to the absence of T cells in Peyer's patches under germfree conditions // Immunobiology.— 2001.— Vol. 204.— P. 442—457.
21. Natesan M., Razi-Wolf Z., Reiser H. Costimulation of IL-4 production by murine B7.1 and B7.2 molecules // J. Immunol.— 1996.— Vol. 156.— P. 2783—2791.
22. Nociari M.M., Telford W., Russo C. Postthymic development of CD28-CD8<sup>+</sup> T cell subset: age-associated expansion and shift from memory to naive phenotype // J. Immunol.— 1999.— Vol. 162.— P. 3327—3335.
23. Oberwalleney G., Henz B.M., Worm M. Expression and functional role of co-stimulatory molecules in CD40<sup>+</sup> IL-4-stimulated B cells from atopic and non-atopic donors // Acta Derm. Venereol.— 2000.— Vol. 80.— P. 287—291.
24. Pohjavuori E., Viljanen M., Korpela R. et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy // J. Allergy Clin. Immunol.— 2004.— Vol. 114 (1)— P. 131—136.
25. Sayegh M.H., Akalin E., Hancock W.W. et al. CD28-B7 blockade after alloantigenic challenge in vivo inhibits Th<sub>1</sub> cytokines but spares Th<sub>2</sub> // J. Exp. Med.— 1995.— Vol. 181.— P. 1869—1874.
26. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic dermatitis // Dermatology.— 1993.— Vol. 186.— P. 23—31.
27. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K. et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction // J. Immunol.— 1997.— Vol. 159.— P. 1739—1745.
28. Zdolsek H.A., Jenmalm M.C. Expression of the T-cell markers CD2 and CD28 in healthy and atopic children during the first 18 months of life // Pediatr. Allergy Immunol.— 2003.— Vol. 14.— P. 169—177.

## ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА МЕХАНИЗМЫ КОСТИМУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

П.В. Чернышов

Под наблюдением находилось 58 детей с атопическим дерматитом. 30 пациентов получали комплексное лечение: увлажняющий кожу крем «Триксера» и средство для купания «Триксера», а также пробиотический препарат «Лацидофил» (основная группа). 28 детям с атопическим дерматитом в возрасте до 4 лет были назначены крем «Триксера», средство для купания «Триксера» и плацебо (мальтодекстрин) (группа контроля). До и после лечения у всех больных определяли уровни экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах, B7-2 на В-лимфоцитах, значение общего специфического IgE к коровьему молоку и клинический показатель SCORAD. Была отмечена выраженная корреляция между экспрессией CD28 и B7-2 и обратная корреляция между процентным уровнем B7-2 и SCORAD. Назначенное лечение привело к достоверному повышению процентного уровня B7-2 у детей основной группы. Выявлена обратная корреляция этого параметра с уровнями общего IgE и специфического IgE к коровьему молоку. Статистически достоверное снижение показателя SCORAD наблюдалось в обеих группах, у большего количества детей существенно снижался SCORAD в основной группе.

**INFLUENCE OF THE TREATMENT ON COSTIMULATORY MECHANISMS OF IMMUNITY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS****P.V. Chernyshov**

We studied 30 children who received complex treatment with probiotic Lacidofil and emollient cream Trixera and emollient bath Trixera (main group) and 28 infants less than 4 years old with atopic dermatitis who received placebo (malto-dextrin; control group). CD28 expression on T-lymphocytes, B7-2 expression on B-lymphocytes, total and specific IgE to cow milk and SCORAD in all patients before and after the treatment were measured. Strong correlation between CD28 and B7-2 expression and negative correlation between percentage of B7-2 expression and SCORAD were found. Treatment led to significant increase of B7-2 percentage in the main group and negative correlation of this parameter with total and specific IgE to cow milk. Significant reduction of SCORAD in both groups was noted with higher number of children with significant reduction of SCORAD in the main group.

УДК 616.5-002-056.3-036.11:615.218.2

## ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД

*С.Н. Негельская, Е.Д. Кузнецова, И.В. Сологова, В.И. Мазур, Т.Г. Бессикало*

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** атопический дерматит, лечение, антигистаминные препараты.

Атопический дерматит (АД) — одно из наиболее распространенных в мире кожных заболеваний у младенцев и детей. Дебют АД возникает в течение первых 6 мес жизни в 45% случаев, в течение первого года жизни — в 60% и до 5-летнего возраста — в 85% [2, 3].

АД — важная медико-социальная проблема, так как его распространенность неуклонно растет, отмечено более раннее появление первых признаков заболевания у детей с 1—2-месячного возраста (по некоторым данным в 47% случаев); увеличилась частота тяжелых форм АД с расширением площади поражения кожи; возросла доля больных с хроническим рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии; значительно снижается качество жизни больных АД, что связано с психосоматическими нарушениями и косметическими дефектами [5].

Заболеваемость АД по данным ВОЗ, достигает 15 и более на 1000 населения и увеличивается во всем мире, что обуславливается неблагоприятной экологической обстановкой, загрязнением окружающей среды.

Термин «атопический дерматит» определяет иммунологическую (аллергическую) концепцию патогенеза заболевания, основанную на понятии атопии как генетически обусловленной способности организма к выработке высокой концентрации общего и специфического IgE в ответ на воздействие аллергенов и триггеров окружающей среды.

### *Причинные факторы (триггеры)*

- Аллергенные:
  - пищевые;
  - бытовые;
  - пыльцевые;
  - эпидермальные;
  - грибковые;
  - бактериальные;
  - вакцинальные.
- Неаллергенные:
  - психоэмоциональные;
  - метеорологические;
  - табачный дым;
  - пищевые добавки;
  - ксенобиотики;
  - поллютанты.

### *Факторы, усиливающие действие триггеров:*

- климато-географические;
- нарушение характера питания;
- нарушение ухода за кожей;

- бытовые;
- вакцинация;
- психологический стресс;
- ОРВИ.

АД — раннее и частое клиническое проявление атопии у детей, представляет собой хроническое генетически обусловленное аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы, приводящее к повреждению всех слоев эпидермиса и характеризующееся возрастной морфологией высыпаний, локализацией, стадийностью и склонностью к рецидивирующему течению [6].

Так как кожа является органом-мишенью, наружная терапия, в частности уход за кожей, очень важна. Современные средства ухода за кожей (увлажняющие и смягчающие) входят в стандартную терапию АД. Они обладают глюкокортикоидсберегающим эффектом и используются для достижения и поддержания контроля над симптомами заболевания. К этой группе средств относят индифферентные кремы, мази, лосьоны, масляные ванны, а также ванны с добавлением различных смягчающих и увлажняющих кожу компонентов. Смягчающие средства поддерживают кожу в увлажненном состоянии и могут уменьшать зуд. Их следует наносить регулярно, не менее 2 раз в сутки, в том числе после каждого мытья или купания, даже в те периоды, когда симптомов АД нет [1]. Мази и кремы более эффективно восстанавливают поврежденный гидролипидный слой эпидермиса, чем лосьоны. В Украине для ухода за кожей существуют различные средства лечебно-косметической серии: «Мустела СтелАтопия» (Mustela), «Авен» (Avene), «А-Дерма» (A-Derma), «Топикрем» (Topicrem), «Виши» (Vichy), «Урьяж» (Uriage), «Биодерма» (Bioderma).

В связи с особенностями патогенетического механизма атопического дерматита, а именно, активацией Th<sub>2</sub>-лимфоцитов и В-клеток сопровождающиеся IgE-опосредованными реакциями и продукцией цитокинов, одним из ведущих компонентов в лечении больных АД является воздействие на медиаторный механизм воспалительной реакции, в частности блокирование на том или ином уровне участия в ней гистамина.

Антигистаминные препараты (АГП) — основные патогенетические препараты терапии при обострении АД, они уменьшают связывание гистамина с гистаминовыми рецепторами клеток-мишеней ал-

лергической реакции, что снижает выраженность симптомов, обусловленных гистамином (отек, гиперемия, зуд). У большинства детей отмечается положительный эффект от применения антигистаминных препаратов. Однако АГП первого поколения обладают рядом побочных эффектов. Они проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая сонливость, обуславливают нарушение координации движений, головокружение, снижение концентрации внимания, обладают М-холинергическим (атропиноподобным) действием, способны вызвать тахифилаксию. У АГП первого поколения короткий период полувыведения, поэтому их необходимо принимать несколько раз в день. При длительном применении они могут вызвать нарушения зрения, мочеиспускания, увеличение массы тела [4].

Поэтому выбор конкретного препарата определяют перечисленные ниже положения [5].

Из-за седативного эффекта назначение антигистаминных препаратов первого поколения курсами у детей школьного возраста ограничено.

Седативный эффект, создаваемый антигистаминными препаратами первого поколения, оказывает положительный эффект у детей с нарушением сна, у гипервозбудимых детей раннего возраста. Выраженность седативного эффекта пропорциональна степени угнетения кожного зуда за счет воздействия на его центральные механизмы. В связи с этим применение антигистаминных препаратов первого поколения (особенно «Пиполфена», «Димедрола», «Супрастина») лучше назначать в период выраженного кожного зуда у детей любого возраста.

В случае развития тахифилаксии (снижения эффективности препарата) при длительном использовании антигистаминных средств первого поколения у ряда детей может потребоваться отмена лекарства или его замена. Поэтому, если планируется длительное лечебное или профилактическое применение антигистаминного препарата, терапию рациональнее начинать с антигистаминных препаратов второго поколения.

Антигистаминные препараты второго поколения («Кларитин», «Кестин», «Зиртек») тормозят развитие как ранней, так и поздней фазы аллергического воспаления, что, вероятно, может обуславливать их превентивное действие. При этом максимальная интенсивность блокирования поздней фазы аллергического воспаления развивается в течение месяца с начала их регулярного применения [5, 7].

Основной симптом АД — зуд. Он появляется первым при обострении заболевания и регрессирует последним, доставляет пациенту дискомфорт, нарушает сон и активную деятельность, обуславливает психоэмоциональные нарушения, снижает качество жизни. Механизм развития зуда — высвобождение гистамина из тучных клеток, фиксированных в тканях (в случае АД — в коже).

С учетом этих особенностей весьма эффективным в патогенетической терапии при обострении АД является «Фенкарол». В отличие от классических антигистаминных препаратов он активизирует диаминооксидазу — фермент, расщепляющий гис-

тамин. Этот механизм вызывает уменьшение концентрации тканевого гистамина, повышение противоаллергического эффекта и эффективность «Фенкарола» у больных, устойчивых к другим противогистаминным препаратам.

«Фенкарол» обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ и не оказывает существенного снотворного и угнетающего действия на ЦНС. Он не обладает М-холинолитическим и адренолитическим действием (не вызывает сухости слизистых оболочек полости рта, носа, горла, бронхов, расстройства мочеиспускания, гипотензии и др.), не оказывает местного анестезирующего действия, при длительном использовании не вызывает развития тахифилаксии. В целом «Фенкарол» занимает промежуточное положение между АГП первого и второго поколений, хотя отсутствие седативного эффекта позволяет скорее отнести его ко второму.

Следует заметить, что «Фенкарол» разрешен к применению у детей раннего возраста [7].

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 42 ребенка с атопическим дерматитом в стадии обострения. Средний возраст больных составил ( $10 \pm 2,6$ ) года. Пациенты были разделены на две группы: 1-я — 24 ребенка, получавших традиционное лечение при обострении АД + «Фенкарол» в возрастной дозировке; 2-я — группа сравнения, включающая 18 детей, которым была назначена традиционная терапия и клемастин в возрастной дозировке. Дети были рандомизированы по полу, возрасту, тяжести течения и обострения АД. Тяжесть обострения оценивали по шкале SCORAD (Scoring of atopic dermatitis). До начала лечения этот индекс составил  $62 \pm 8,3$  в 1-й группе и  $60 \pm 6,7$  во 2-й. В ходе лечения оценивали динамику индекса SCORAD. Выраженность зуда оценивали отдельно по субъективной 10-балльной шкале. Ребенка просили отметить на линейке выраженность данного симптома.

#### Результаты и их обсуждение

Динамика выраженности зуда и индекса SCORAD в ходе лечения представлены на рис. 1 и 2.

В группе детей, получавших «Фенкарол», симптоматика регрессировала значительно быстрее, причем к 16-му дню у ребенка наступала полная ремиссия. У пациентов, которым была назначена базисная терапия клемастином, к концу 2-й недели лечения сохранялся выраженный зуд (8 баллов), и к 16-му дню, когда видимых симптомов со стороны кожи почти не наблюдалось, сохранялся зуд в 4 балла.

Мы предложили детям и их родителям оценить состояние через 2 нед после терапии по следующей шкале: 1 — отличный результат (исчезли все симптомы); 2 — хороший результат (большинство симптомов исчезло); 3 — удовлетворительный результат (некоторое улучшение); 4 — отрицательный результат (лечение без какого-либо эффекта).

Результаты приведены в таблице.

В 96% случаев, когда в терапию был включен «Фенкарол», пациенты оценили эффект как отлич-

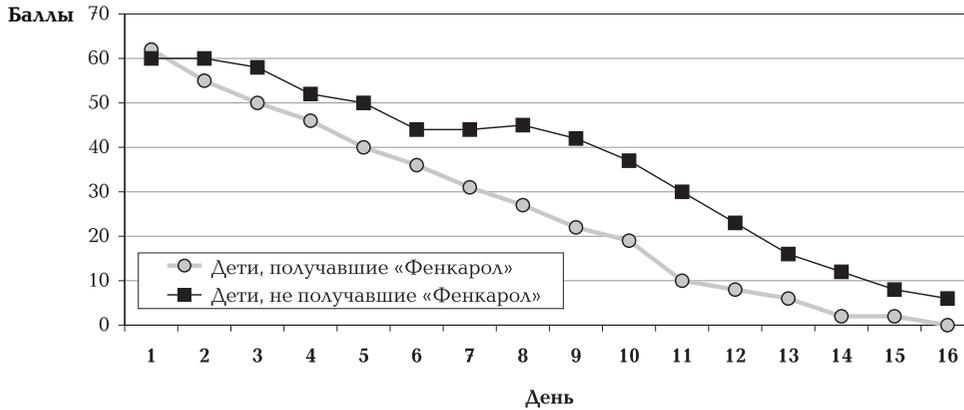


Рис. 1. Динамика индекса SCORAD

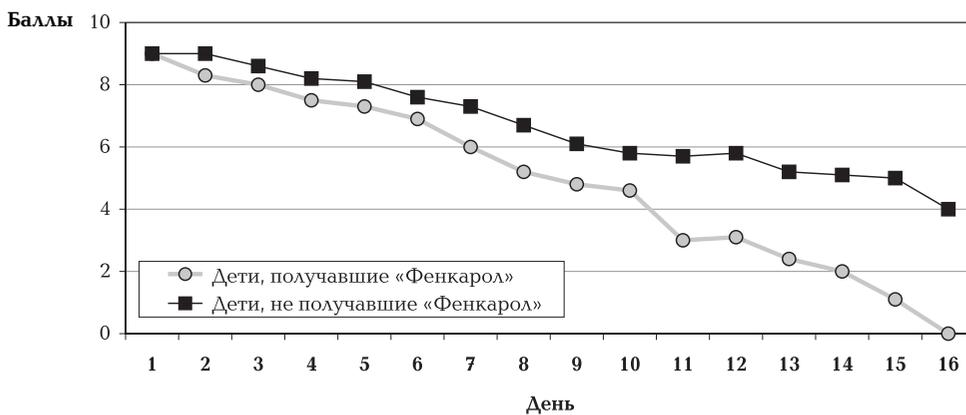


Рис. 2. Динамика выраженности зуда у детей в процессе лечения

Таблица. Оценка пациентами своего состояния после 2 нед лечения

Результат	Дети, получавшие «Фенкарол» (n = 24)	Дети, получавшие АГП 1-го поколения (n = 18)
Отличный	17 (71%)*	9 (50%)
Хороший	6 (25%)*	3 (17%)
Удовлетворительный	1* (4%)	6 (33%)
Отрицательный	0	0

Примечание. \*  $P < 0,05$ , достоверные различия по сравнению с группой детей, не получавших «Фенкарол».

ный и хороший, в то время как в группе сравнения этот процент составил только 67% (различия достоверны).

10 (54,1%) детей, принимавших «Фенкарол», отмечали значительное улучшение состояния уже на 3-й день, что выражалось в спокойном сне и нормальной дневной активности за счет значительного уменьшения зуда. В группе сравнения на это указали только 3 (17%) детей ( $P < 0,05$ ).

Ни у кого из детей не было сонливости и других побочных реакций при приеме «Фенкарала», пере-

носимость препарата оценена нами как удовлетворительная.

**Выводы**

Препарат «Фенкарол» является эффективным антигистаминным средством в комплексном лечении больных атопическим дерматитом.

«Фенкарол» значительно уменьшает зуд и полностью купирует его через 2 нед от начала терапии.

Препарат «Фенкарол» безопасен, не обладает седативным эффектом, его хорошо переносят больные.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аллергический ринит, атопический дерматит: образовательная программа для педиатров // Педиатрическая фармакология.— 2007.— № 4. (прилож.).— 64 с.
2. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии: Рекомендации для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева — М.: Медицина для всех, 2003.— 56 с.
3. Гладкий А. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: консенсус ЕААСІ/ААААІ/PRACTALL // Здоровье Украины.— 2006.— № 10.— С. 4—6.
4. Гуцин И.С. Антигистаминные препараты: пособие для врачей.— М., 2000.— 55 с.
5. Пампура А.Н., Чебуркин А.А. Современные подходы к терапии атопического дерматита // [www.medlinks.ru/article.php?sid=23716](http://www.medlinks.ru/article.php?sid=23716).
6. Руденко И.Б. Атопический дерматит // Здоровье Украины.— 2006.— № 3.— С. 12—15.
7. Самсыгина Г.А. Проблемы терапии атопического дерматита у грудных детей // Лечащий врач.— 2005.— № 3.— С. 24—26.

## ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД

С.М. Недельська, О.Д. Кузнецова, І.В. Солодова, В.І. Мазур, Т.Г. Бессікало

Вивчали ефективність препарату «Фенкарол» у дітей з атопічним дерматитом на стадії загострення. Пацієнтів (середній вік  $(10 \pm 2,6)$  року) розділили на дві групи. Перша група отримувала традиційну терапію та «Фенкарол», друга — традиційну терапію і клемастин. На 16-й день лікування у дітей 1-ї групи була повна ремісія, у дітей 2-ї групи зберігався свербіж у 4 бали (за суб'єктивною 10-бальною шкалою). Побічних реакцій «Фенкарол» не спричиняв.

## TREATMENT OF THE ACUTE ATOPIC DERMATITIS

S.N. Nedelskaya, E.D. Kyznetsova, I.V. Solodova, V.I. Mazur, T.G. Bessicalo

The efficacy of Phencarolum in children with acute atopic dermatitis was studied. Patients ( $10 \pm 2,6$  years old) were sort in two groups. First group had treatment with Phencarolum, second one — traditional treatment and klemastin. On 16th day of treatment children from the 1st group had total remission, children from 2nd group had itch (4 points on 10 points scale). Side effects of Phencarolum wasn't odserved.

УДК 616.516.5-085.262.1:615.454.1

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ «МОМЕТАЗОНУ™» В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

К.С. Шмелькова

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Ключові слова:** atopічний дерматит, мометазон, ефективність лікування.

Атопічний дерматит (АД) — мультифакторне захворювання з аномальним спрямуванням імунної відповіді, зокрема генетично детермінованим, на алергени навколишнього середовища і ендогенні алергени, включаючи автоалергени [6, 11, 15]. У вітчизняній науково-методичній літературі АД відносять до групи алергійних сверблячих дерматозів, частіше використовуючи термін «дифузний нейродерміт», який відображає неврогенну етіологію і патогенез захворювання. У зарубіжних публікаціях за наявності у хворого чітких ознак atopії і прийнятих діагностичних критеріїв переважно вживають термін «атопічний дерматит» незалежно від віку пацієнта і клінічної картини захворювання. Ми також віддаємо перевагу цьому терміну, вважаємо його в абсолютній більшості випадків синонімом «дифузного нейродерміту» і розглядаємо це захворювання як самостійне, поза рамками нейродерматозів. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб дев'ятого і десятого переглядів, рекомендованих ВООЗ, АД означає ураження шкіри у дітей та дорослих і характеризується хронічним стадійним перебігом з певними клініко-морфологічними симптомами в різні вікові періоди [1, 3, 16].

У 1923 році американські алергологи А.Ф. Соса і Р.А. Сооке, бажаючи описати незвичний тип гіперчутливості до різних речовин навколишнього середовища, який виникав тільки у людей і частіше виявлявся у сім'ях без явної попередньої сенсibilізації, звернулися по допомогу до філолога Реггу з Колумбійського університету. Він і запропонував вченим застосовувати термін «атопія», що в перекладі означає «не на своєму місці», «дивний» [12].

Першим випадком atopії, згаданим у літературі, був приклад імператора Октавія Августа, в якого описали край виражене свербіння, сезонний риніт і обмеження дихання. Крім того, було детально охарактеризовано і сімейний анамнез: його онук, імператор Клавдій, страждав від симптомів ринокон'юнктивіту, а троюрідний племінник Британік — від алергії на епітелій коня [9].

Уже понад 80 років термін «атопія» вживають в усьому світі, хоч він і є деколи предметом дискусій. Іноді педіатри симптомокомплекс, що виявляється в дитячому віці, описують під назвою «ексудативний алергійний діатез», або «атопічний дерматит раннього дитячого віку», а в дорослих встановлюють діагноз «дифузний нейродерміт». У зарубіжній літературі тривалий час не було єдиної думки про

класифікацію АД. Про це свідчить багатство історичних синонімів назви хвороби.

І справді, європейська школа довго надавала головне значення вивченню клінічних симптомів, тоді як американські вчені велику увагу приділяли фундаментальним дослідженням, виявивши реакції у шкірі за допомогою нашкірних тестів. Ці дві школи об'єднав дерматолог Marion Baldur Sulzberger, що народився в Америці та навчався в Німеччині разом з Jadasson і Bloch. Після повернення у США він із Wise запропонував термін «атопічний дерматит», об'єднавши дитячу і дорослу фази хвороби. Проте і сьогодні немає єдиної назви даного захворювання. Так, німецькі дерматологи об'єднують екзему і нейродерміт у групу так званої atopічної, або ендогенної екземи. Проте здебільшого в англійських публікаціях у випадках чітких ознак atopії і прийнятих діагностичних критеріїв використовують термін «атопічний дерматит» незалежно від віку хворого і клінічної картини захворювання [3, 5, 9]. Ми такої ж думки.

АД є дуже поширеним дерматозом, який у багатьох випадках характеризується тяжким перебігом. Його частота в структурі шкірних хвороб, за різними даними, становить від 20 до 40%. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що АД частіше виявляється у молодих людей, аніж у дорослих. Хворіють обидві статі, дещо частіше — жінки [2, 4, 7].

Перебіг АД залежно від клінічних особливостей в різні вікові періоди умовно поділяють на три фази — немовлячу, дитячу і дорослу. Фази характеризуються своєрідністю реакцій на подразник і відрізняються зміною локалізацій клінічних виявів та поступовим ослабленням ознак гострого запалення.

Діагноз АД ґрунтується на комплексі діагностичних ознак, який дістав назву критеріїв Hanifin і Rajka, прийнятих у 1980 році. В їхній основі лежать насамперед частота випадків, наявність або відсутність того або іншого клінічного симптома. Для встановлення діагнозу потрібно принаймні три з чотирьох головних критеріїв і трьох малих критеріїв [14]. У європейських державах розроблено систему бальної оцінки ступеня тяжкості АД — SCORAD — для стандартизації діагнозу [8, 13]. Ця система об'єднує такі показники, як клінічна форма АД, площа ураження, інтенсивність свербіння, ступінь порушень сну.

Терапія АД повинна бути патогенетично обґрунтованою, враховувати патологічні зміни у шкірі,

диференційованою, з раціональним використанням топічних лікарських засобів і їхніх різних форм. Метою зовнішньої терапії АД є купірування запалення і свербіння шкіри; підвищення бар'єрної функції і відновлення водно-ліпідного шару з використанням пом'якшувальних і живильних засобів; забезпечення правильного щоденного догляду за шкірою шляхом призначення очисних і зволожувальних засобів. Важливо зазначити, що зовнішня терапія АД може бути успішною, якщо її проводити за цими трьома напрямками [1, 3, 10].

Зовнішнє лікування здійснюють з урахуванням гостроти запальної реакції, поширення ураження, віку і супутніх ускладнень місцевою інфекцією. Топічні глюкокортикостероїди діють на ранню та пізню фази алергійної реакції і мають потужний протизапальний та мембраностабілізуючий ефекти.

Мета роботи — вивчення ефективності застосування препарату «Мометазон™» (у формі 0,1% крему і мазі) виробництва компанії «Фармак» (Україна) у хворих на АД.

#### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 45 хворих на АД віком від 10 до 39 років (26 жінок і 19 чоловіків). Дерматоз характеризувався хронічно-рецидивуючим перебігом, із загостреннями частіше в осінньо-зимовий і зимово-весняний періоди. Серед супутньої патології привертала увагу гастрити, гепатохолецисти, бронхіальна астма, ендокринні порушення.

Тривалість захворювання у більшості хворих відповідала віковій, тобто АД розвинувся на першому півріччі життя, і лише у 8 пацієнтів — між першим і другим роками. АД локалізувався в «улюблених» ділянках шкіри: на згинальних поверхнях кінцівок, грудях, шиї, обличчі. Атопічний хейліт виявлено в 14 випадках. Свербіж непокоїв сильними нападами, частіше в нічний час. Висока (1 ступінь), помірна (2 ступінь) і слабка (3 ступінь) активність АД була у 14, 19 і 12 пацієнтів відповідно. Для оцінки ступеня тяжкості патологічного процесу використано систему SCORAD.

Усіх хворих було поділено на дві групи залежно від запланованої терапії: 23 і 22 особи. Групи були порівнянні за статтю, віком, тривалістю захворювання, індексом SCORAD ( $P > 0,05$ ). Пацієнтам призначено комплекс традиційної терапії, який включав десенсibiliзуювальні, антигістамінні, ферментативні, седативні, вітамінні препарати та інші засоби, що усувають патологію органів і систем, виявлену під час обстеження. У першій групі для зовнішнього глюкокортикостероїдного лікування обрано один з препаратів групи помірних або сильних стероїдів, у другій — «Мометазон™» крем або мазь залежно від шкірного процесу. Фураотне кільце «Мометазону™» забезпечує високу протизапальну

ефективність, що не поступається фторумісним глюкокортикостероїдам. Тривалий протизапальний ефект дає змогу призначати «Мометазон™» 1 раз на добу. Його низька системна абсорбція дає упевненість у дуже низькій імовірності системних ускладнень. Водночас відсутність молекули фтору у структурі «Мометазону™» забезпечує його високу місцеву безпечність (адже саме використання препаратів, що фторують, і особливо двічі фторують, підвищує ризик розвитку атрофії шкіри).

Вірогідність середніх величин оцінювали між групами і в динаміці на підставі критерію  $t$  (критерій Стьюдента).

#### Результати та їхнє обговорення

У першій групі пацієнтів індекс SCORAD становив ( $45,64 \pm 6,93$ ) бала, а в другій — ( $43,73 \pm 4,79$ ) бала, вірогідної різниці між групами не виявлено ( $P > 0,05$ ). На 5-ту добу після призначення лікування всіх хворих обстежили. В динаміці в першій групі хворих, яких лікували стандартною терапією, спостерігалася тенденція до зниження індексу SCORAD до ( $27,84 \pm 8,99$ ) бала, вірогідна відмінність у динаміці не простежувалася. Оцінюючи другу групу, де поряд зі стандартною терапією було призначено «Мометазон™», ми відзначили вірогідне зниження балів до ( $15,37 \pm 6,08$ ) ( $P < 0,001$ ). Порівнюючи показники шкали SCORAD, на 5-ту добу терапії ми виявили нижчий показник у другій групі порівняно з першою ( $P < 0,05$ ), що свідчить про більшу адекватність лікування в другій. З боку клінічних виявів спостерігалася ослаблення свербіжу на 5-ту добу у 15 хворих першої групи (65,2%), а в другій — у 19 (86,4%) пацієнтів. Потускніння еритеми, сплющення папул, розсмоктування інфільтрату, зменшення вираженості ліхеніфікації констатовано у 18 (81,8%) хворих першої групи та у 20 (90,9%) пацієнтів другої. На 10-ту добу терапії отримано позитивний результат — значне клінічне поліпшення (зменшення суб'єктивних відчуттів, запально-інфільтративних явищ, регрес більшості висипань) або клінічне одужання у 17 (73,9%) хворих першої групи, тоді як у другій групі був 21 (95,5%) практичновилікуваний пацієнт. Таким чином, у відсотковому співвідношенні простежується явна тенденція до поліпшення показників шкірного процесу в другій групі.

#### Висновки

Препарат «Мометазон™» («Фармак», Україна) має високу клінічну ефективність.

«Мометазон™» характеризується доброю клінічною переносністю і високим профілем безпечності.

Хворим на атопічний дерматит можна рекомендувати «Мометазон™» як місцевий засіб у комплексній терапії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Атопический дерматит: Рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный до-

кумент по атопическому дерматиту / Под общ. ред. Р.М. Хайтова и А.А. Кубановой. — М.: Фармус Принт, 2002. — 192 с.

2. Атопический дерматит: Руководство для врачей / Под ред. Т.В. Проценко. — Донецк: Мединфо, 1998. — 108 с.

3. Атопический дерматит: Руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева.— М.: Медицина для всех, 2002.— 183 с.

4. Болотная Л.А., Королько Ю.В. Современные патогенетические аспекты атопического дерматита // Дерматол., косметол., сексопатол.— 2004.— № 3-4.— С. 187—191.

5. Бухарович М.Н., Бочаров В.А. Атопічна хвороба — історичні та сучасні аспекти доказів / Матеріали наук. праць І з'їзду алергологів України.— К., 2002.— С. 28—29.

6. Калюжная Л.Д. Актуальная проблема дерматовенерологии — атопический дерматит // Укр. мед. часопис.— 2003.— № 2.— С. 87—91.

7. Ковальчук М.Т. Патогенез атопічного дерматиту // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2001.— № 2.— С. 132—137.

8. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD — объективный и стандартизированный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите // Аллергология.— 2000.— № 3.— С. 39—43.

9. Иванов О.Л., Львов А.Н., Мищенко А.В. Атопический дерматит: современные представления // Рос. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 19.— С. 35—39.

10. Короткий Н.П. Атопический дерматит — рекомендации по лечению // Вестн. дерматологии и венерологии.— 2006.— № 3.— С. 58—59.

11. Торопова Н.П. Атопический дерматит у детей: механизмы патогенеза // Аллергология.— 1998.— № 3.— С. 8—12.

12. Coca A.F., Cooke R.A. On classification of the phenomena of hypersensitiveness // J. Immunol.— 1923.— N 8.— P. 163—182.

13. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index // Dermatology.— 1993.— Vol. 86.— P. 23—31.

14. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh).— 1980.— Vol. 92.— P. 44—47.

15. Hunziker T. Atopic dermatitis // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1997.— Bd. 127, N 10.— S. 390—394.

16. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. Handbook of Atopic eczema.— Berlin: Springer, 2006.— 216 p.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ «МОМЕТАЗОНА™» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Е.С. Шмелькова

В статье рассмотрены исторические аспекты изучения атопического дерматита. Приведены результаты применения «Мометазона™» в виде 1% крема и мази у больных атопическим дерматитом. Показана значительная эффективность этого препарата.

### EFFICACY OF MOMETAZONE™ IN THE COMPLEX THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS

K.S. Shmelkova

Historic aspects of study of atopic dermatitis are considered in the article. There are given the results of application of Mometazone™ cream and ointment 1% in patients with atopic dermatitis. Considerable effectiveness of mometazone is covered.

УДК 616.594.12-092-085

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ТЕРАПІЯ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗАХВОРЮВАННЯ

Л.В. Юрлова

Одеський державний медичний університет

**Ключові слова:** гніздова алопеція, диференційоване лікування.

Гніздова алопеція (ГА) є частою хворобою з-поміж дерматозів [8], захворюваність становить 17 : 100 000 [15]. Проблема ГА була і залишається актуальною не тільки через зростання цього показника, а й тому, що багато питань лікування ГА не вирішено [1, 14]. Це пов'язано з гетерогенністю етіологічних і численністю патогенетичних чинників цієї хвороби [3, 12, 16].

Аналізуючи літературу, ми нарахували понад 10 різних чинників, що беруть участь у патогенезі захворювання. Вони добре відомі й широко описані в сучасних джерелах [3, 5, 9, 10, 12, 13, 20]. Нині на перший план вийшла імунна концепція патогенезу ГА, оскільки в багатьох хворих було виявлено порушення як системного, так і місцевого імунітету [4, 13, 15, 16, 19, 21]. Вагому роль відіграють конформаційні порушення білкової молекули з посиленням вільнорадикального окиснювання і розвитком ендогенної інтоксикації [17].

У сучасному переліку препаратів, які застосовують при ГА, є понад 100 найменувань. Але дотепер не створено ефективного універсального або радикального засобу від випадіння волосся і відновлення його росту на голові. Сучасне лікування ГА має 6 основних напрямів [1, 2, 13, 14].

1. Глюкокортикоїдні гормони системно (усередину або парентерально) і місцево — уведення їх у шкіру в осередках ураження; а також зовнішньо у вигляді мазей, кремів, лосьйонів.

2. Імуносупресивна терапія: системна (циклоспорин А, тимопентин, левамизол та ін.) та місцева з використанням контактних сенсibilізаторів (динітрохлорбензолу, дифенілциклопропенону або дибутилового ефіру скварової кислоти); фотохіміотерапія.

3. Місцева подразлива терапія (антралін, міноксидил, «Регейн», «Ефкамон» та ін.).

4. Ад'ювантні засоби: транквілізатори; препарати, що поліпшують мікроциркуляцію і гемореологію; фітотерапія. Зовнішні засоби ад'ювантної терапії — це численні подразливі препарати («Актовегін», «Пантенол», «Бепантен» та ін.).

5. Фізіотерапевтичні методи (вакуум-масаж вогнищ алопеції, місцева д'арсонвалізація, діатермія шийних симпатичних вузлів, аплікації озокериту, парафіну на ділянки облісіння, індуктотермія, ДМВ-терапія ділянки надниркових залоз та ін.).

6. Нетрадиційні методи лікування (акупунктура, електропунктура).

Однак далеко не завжди можна досягти доброго клінічного і косметичного результату при алопеції, тому деякі фахівці вважають цю хворобу загадкою і не задоволені результатами сучасної терапії [18, 21].

Тим часом з'явилися препарати системної ензимотерапії, базисним з них є «Вобензим», що мають антиоксидантну, протизапальну, фібринолітичну, імуномодулювальну, ліпідознижувальну та антиатерогенну дію [11]. Тому застосування їх стало принципово новим напрямом у лікуванні низки дерматозів і різних форм алопеції [6, 7].

Мета роботи — розробити диференційовану терапію хворих на ГА з використанням поліферментного препарату «Вобензим» залежно від клініко-патогенетичних особливостей захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Ця робота є результатом багаторічного (від 3 до 6 років) спостереження за 102 хворими на ГА (65 чоловіків і 37 жінок, середній вік —  $(24,8 \pm 1,9)$  року). Хворих було розділено на три групи за ступенем тяжкості алопеції і характером проведеного лікування.

До I групи увійшли 54 пацієнти з локальною формою алопеції, представленою одиничними або кількома вогнищами діаметром до 5 см, загальна площа випадіння волосся на голові — до 25%, тривалість захворювання —  $(2,9 \pm 0,3)$  міс. По одному рецидиву спостерігалось лише у 3 пацієнтів. Спадковий характер захворювання встановлено у 3 осіб. Звичайну форму діагностовано в 51 пацієнта, атопічну — у 3.

Хворим цієї групи було призначено вітамін С, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, втирання настоянки стручкового перцю протягом місяця і вакуум-масаж на ділянки облісіння, 8 процедур д'Арсонваля. У разі супутніх або фонових захворювань фахівці призначали їм відповідне лікування.

II групу становили 29 чоловік із перебігом захворювання середньої тяжкості, коли спостерігаються вогнища діаметром 5—10 см, загальна площа втрати волосся на голові — 26—50%. Тривалість захворювання —  $(3,2 \pm 0,1)$  року, кількість рецидивів — 2,4 на пацієнта. Спадкова обтяженість простежувалася в 2 пацієнтів. У 21 хворого була змішана форма, у 5 — атопічна, в одного стрічкоподібна, в одного — прегіпертензивна.

20 хворим цієї групи призначено монотерапію «Вобензимом» по 5 таблеток 3 рази на добу протягом 1,5 міс. 9 пацієнтам із прогресивним перебі-

гом ГА проводили 2-3 курси комплексної терапії: до «Вобензиму» додали вакуум-масаж, місцево д'Арсонваль і 8 сеансів ДМВ-терапії на ділянку наддиркових залоз. Замість стручкового перцю застосовували «Регейн» по 1 мл 2 рази на добу.

До III групи ввійшли 19 хворих із тяжкою формою алопеції: субтотальною (10 осіб), тотальною (6) і універсальною (3). Тривалість захворювання становила  $(5,4 \pm 0,8)$  року, кількість рецидивів — від 2 до 12, в середньому 4,5 на пацієнта. Патологічна спадковість простежувалася в одного пацієнта, атопія в самих хворих або найближчих родичів — у 4 випадках. Оскільки в усіх осіб цієї групи виявлені виражені порушення Т-клітинної і неспецифічної ланок імунітету, алопецію в них вважали імунної форми.

Пацієнти цієї групи пройшли три курси вказаної комплексної терапії з інтервалом 1,5 — 2 міс. Надалі одержували підтримувальну терапію по 3—5 таблеток «Вобензиму» на добу протягом до 2 міс. Двоє хворих із субтотальною, 5 — із тотальною і 2 — з універсальною алопецією після 3-го курсу комплексної терапії прийняли 5 ін'єкцій «Дипроспану», по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на 4 тиж.

Через 3 — 6 — 12 місяців після початку лікування хворим пропонували провести разом з лікарем клінічну оцінку зміни стану волосся за такими критеріями: зменшення зони розхитаного волосся навколо вогнищ облісіння, терміни відновлення росту волосся, часткове або повне відновлення волоссяного покриву в ділянках облісіння, припинення появи нових вогнищ, зникнення дистрофічних змін нігтів, відсутність рецидивів захворювання за період спостереження. Оцінку виражали в балах: 0 — ефекту немає; 1 — ефект незначний; 2 — задовільний; 3 — добрий.

Клінічну оцінку порівнювали з показниками імунітету, тіолдисульфідної системи (ТДС) і ендогенної інтоксикації (ЕІ). Стан імунітету оцінювали за фагоцитарною активністю гранулоцитів (ФАГ), гемолітичною активністю комплекменту (ГАК), кількістю лімфоцитів, CD3, CD4, CD8, CD22, коефіцієнтом CD4/CD8, вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові (СК). Про зміни ТДС судили за тіолумісними аналітами — білковими SH- і SS-групами в суцільних реакційних сумішах і вільними небілковими Ag<sup>+</sup>-чутливий SH-групами в супернатантах депротейнізованих реакційних сумішей, а також за величиною SH/SS red/ox

коефіцієнта. Наявність ЕІ визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) і середньомолекулярних пептидів (СМП). Усі використані методи детально описано в попередніх роботах [16, 17]. Результати порівнювали з відповідними референтними величинами й обробляли статистично.

**Результати та їхнє обговорення**

Результати лікування оцінювали тільки в 99 чоловік, оскільки один хворий з II групи і дві пацієнтки з III групи не дотримали комплаєнсу. З 54 хворих із локальною формою ГА відповідне лікування одержували тільки 46, у 8 (6,8%) випадках настала спонтанна ремісія. У 5 з них алопеція була в стадії регресу, хоча жодної терапії до цього вони не проходили. Через 2—3 міс під час огляду в них констатовано повне одужання. У 3 інших пацієнтів виявлено дисбактеріоз кишечника, лікування якого біфідумбактеріном сприяло відновленню не тільки кишкової мікрофлори, а й зникненню вогнищ алопеції.

При лікуванні інших 46 хворих з цієї групи через 3—4 міс у 44 випадках досягнуто доброго клінічного і косметичного ефекту та в 2 — задовільного. В них через кілька місяців виник рецидив, що було купіровано «Вобензимом» (табл. 1).

У хворих II групи в результаті як монотерапії «Вобензимом», так і тривалого комплексного лікування досягнуто доброго (18), задовільного (6) клінічного ефекту і тільки у 4 — слабкого. У групі пацієнтів з тяжкими формами алопеції результати лікування були гіршими. Тільки при субтотальній алопеції через рік від початку лікування у 3 пацієнтів досягнуто доброго клінічного ефекту, у 6 — задовільного і в 1 — слабкого. Причому двоє з них одержували після 2-го курсу терапії «Дипроспан». Із 7 пацієнтів з тотальною чи універсальною формою алопеції тільки додавання до лікування «Дипроспану» дало задовільний (3 осіб) або слабкий (3) клінічний ефект.

Оцінка імунного статусу в хворих виявила підвищення ЦІК, зниження неспецифічної резистентності організму, зменшення в крові CD3, Т-хелперів (CD4) і Т-супресорів (CD8), підвищення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8).

Якщо в хворих I групи після лікування нормалізувалися всі досліджувані показники, то в пацієнтів II групи вміст ЦІК досяг контрольного рівня тільки через 6 міс від початку лікування (табл. 2). В осіб III

Таблиця 1. Найближчі (через 3—4 міс) та віддалені результати лікування у хворих на ГА

Хворі	Клінічний ефект			
	Добрий	Задовільний	Слабкий	Немає ефекту
I група (n = 46)	44	2	0	0
II група (n = 28)	10 (18)	12 (6)	6 (4)	0
III група (n = 17), з них:	0 (3)	1 (8)	2 (5)	13 (2)
субтотальна (n = 10)	0 (3)*	1 (6)	1 (1)	8 (0)
тотальна (n = 5)	0 (0)*	0 (3)*	3 (2)*	2 (0)*
універсальна (n = 2)	0 (0)*	0 (0)*	0 (1)*	2 (1)*

Примітка. В дужках — результати лікування через 1 рік від початку лікування.

\* Хворі, яким призначено «Дипроспан».

Таблиця 2. Зміни імунологічних показників ( $M \pm m$ ) у хворих на ГА під впливом лікування

Показник	Донори (n = 30)	I група		II група		III група	
		До лікування (n = 50)	Після лікування (n = 38)	До лікування (n = 28)	Після лікування (n = 24)	До лікування (n = 18)	Після лікування (n = 16)
ФАГ, %	65,0 ± 3,2	71,0 ± 4,4	70,1 ± 4,5	68,0 ± 3,4	70,2 ± 4,0	51,8 ± 4,5*	60,2 ± 4,5
ГАК З'Н50	60,0 ± 3,0	84,0 ± 18,6	63,2 ± 16,2	98,8 ± 17,6*	70,1 ± 17,8	105,5 ± 18,1***	82,4 ± 16,4
ЦІК, ум. од.	3,0 ± 0,1	6,5 ± 1,3*	3,5 ± 1,2	8,1 ± 1,5***	5,8 ± 1,5	9,3 ± 1,4***	6,9 ± 1,5##
CD3, 10 <sup>9</sup> /л	1,17 ± 0,06	0,99 ± 0,08	1,08 ± 0,08	0,78 ± 0,08***	1,10 ± 0,07	0,72 ± 0,07***	0,86 ± 0,08###
CD4, 10 <sup>9</sup> /л	0,72 ± 0,04	0,62 ± 0,06	0,67 ± 0,07	0,54 ± 0,06*	0,69 ± 0,07	0,51 ± 0,07**	0,53 ± 0,08#
CD8, 10 <sup>9</sup> /л	0,45 ± 0,02	0,37 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,24 ± 0,03***	0,41 ± 0,03	0,21 ± 0,03***	0,23 ± 0,07##
CD4/CD8	1,60 ± 0,08	1,67 ± 0,14	1,63 ± 0,10	2,25 ± 0,15***	1,61 ± 0,14	2,43 ± 0,15***	2,26 ± 0,16##
CD22, 10 <sup>9</sup> /л	0,23 ± 0,01	0,21 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,22 ± 0,08	0,24 ± 0,07	0,20 ± 0,04	0,21 ± 0,05

Примітка. Вірогідність розбіжностей показників хворих до (\*) і після лікування (#) порівняно з контролем:

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ ; #  $P < 0,05$ ; ##  $P < 0,01$ ; ###  $P < 0,001$ .

групи через 3—4 міс від початку лікування середні цифри імунологічних показників до норми не дійшли, спостерігалася лише тенденція до поліпшення. Ці індекси в нормувалися тільки в 9 осіб із субтотальною алопецією при досягненні доброго або задовільного клінічного ефекту через 8—12 міс від початку лікування.

Дослідження показників ТДС і ендогенної інтоксикації засвідчило зниження кількості SH- і зростан-

ня рівня SS-груп у білковій фракції сироватки крові, що призвело до зменшення SH/SS red/ox коефіцієнта. Це супроводжувалося підвищенням МДА і СМП, що вказує на розвиток ендогенної інтоксикації. Після проведеного лікування ці показники у хворих перших двох груп нормалізувалися (табл. 3).

В осіб з тяжкими формами ГА порушення показників ТДС і ендогенної інтоксикації були найбільш вираженими і після комплексного лікування поліп-

Таблиця 3. Показники тіодисульфідної системи та ендогенної інтоксикації у хворих на ГА до і після лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Донори (n = 53)	I група		II група		III група	
		До лікування (n = 54)	Після лікування (n = 46)	До лікування (n = 30)	Після лікування (n = 29)	До лікування (n = 18)	Після лікування (n = 16)
Вміст SH-груп, мкмоль/л							
У БФ СК	485,0 ± 12,7	467,0 ± 14,5	472,5 ± 16,2	450,3 ± 13,2	470,1 ± 15,2	435,6 ± 12,8*	451,6 ± 14,7
Вміст SS-груп, мкмоль/л							
У НБФ СК	35,0 ± 2,9	31,8 ± 2,9	33,7 ± 3,1	32,6 ± 3,6	33,2 ± 3,1	30,2 ± 2,3	31,6 ± 2,8
У БФ СК	106,5 ± 8,1	154,0 ± 17,6*	116,1 ± 15,8	156,4 ± 13,7**	112,2 ± 14,1	168,8 ± 15,9**	128,3 ± 15,3
Загальні	141,5 ± 9,2	185,8 ± 17,3	149,8 ± 15,1	189,0 ± 12,4**	145,4 ± 13,9	199,0 ± 14,7***	159,9 ± 14,8
SH/ SS red/ox коефіцієнт							
У БФ СК	4,55 ± 0,28	3,03 ± 0,52*	4,07 ± 0,48	2,88 ± 0,37**	4,18 ± 0,42	2,58 ± 0,36***	3,51 ± 0,36#
В обох фракціях	3,43 ± 0,21	2,51 ± 0,35*	3,15 ± 0,36	2,38 ± 0,35*	3,23 ± 0,32	2,18 ± 0,32**	2,82 ± 0,34
МДА, мкмоль/л	3,5 ± 0,2	5,1 ± 0,6*	3,6 ± 0,5	5,1 ± 0,5**	4,1 ± 0,4	5,2 ± 0,4***	4,5 ± 0,4#
СМП, ум. од. (λ = 245 нм)	0,22 ± 0,01	0,29 ± 0,03*	0,25 ± 0,02	0,41 ± 0,04***	0,28 ± 0,03	0,45 ± 0,03***	0,38 ± 0,04#
СМП, ум. од. (λ = 280 нм)	0,32 ± 0,02	0,29 ± 0,02	0,32 ± 0,04	0,39 ± 0,03	0,35 ± 0,04	0,40 ± 0,03*	0,35 ± 0,05

Примітка. Вірогідність розбіжностей показників хворих до (\*) і після лікування (#) порівняно з контролем:

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ ; #  $P < 0,05$ .

БФ — білкова фракція, НБФ — небілкова фракція.

шилися, але не нормалізувалися. Нормалізація цих індексів спостерігалася тільки в 9 осіб із субтотальною алопецією через 8—12 міс від початку лікування. Загалом у 4 пацієнтів з тотальною чи універсальною алопецією не вдалося досягти задовільного клінічного та косметичного результату і домогтися нормалізації лабораторних показників.

**Висновки**

Диференційоване лікування хворих на гніздову алопецію доцільно проводити залежно від ступеня тяжкості й форми захворювання. При звичайній, осередковій формах у 6,8% бувають спонтанні ремісії. Однак усіх пацієнтів з цією формою захворювання треба лікувати, насамперед із психотерапевтичною метою, а також для прискорення ліквідації вогнищ облісіння. Для цього достатньо застосування вітамінів, зовнішніх ад'ювантних препаратів, у деяких випадках — фізіотерапії.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бобейко Ю.С. Современные тенденции в лечении больных с очаговой алопецией (Обзор литературы) // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 1 (19).— С. 11—13.
2. Болотная Л.А., Бобейко Ю.С. Очаговая и диффузная алопеция // Международный медицинский журнал.— 2002.— Т. 2, № 1-2.— С. 178—180.
3. Брагуца Е.В. Современные представления о патогенезе алопеции // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1.— С. 20—24.
4. Гаджигороева А.Г., Пухальский А.А., Суворова К.Н. Активность различных субпопуляций Т-клеток-хелперов в зависимости от клинической формы гнездовой алопеции // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 4.— С. 69—71.
5. Калюжная Л.Д., Дервянко Л.А. Обоснование патогенетического лечения круговидного облысения // Врачебное дело // Лікарська справа.— 1992.— № 4.— С. 81—85.
6. Калюжная Л.Д., Полова И.А. Обоснование применения системной энзимотерапии в дерматологии // Журн. практич. врача.— 1997.— № 5.— С. 38.
7. Кошевенко Ю.Н., Смирнова Н.С. Перспективы системной энзимотерапии в дерматокосметологии // Рос. журн. кожних и венерических болезней.— 1999.— № 1.— С. 66.
8. Кулагин В.И., Хамаганова И.В., Войнич З.В. и др. Анализ структуры заболеваемости детей дерматозами, выявленной по результатам консультативных приемов // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 30—31.
9. Проценко Т.В., Брагуца Е.В. Нарушение металлолигандного гомеостаза у больных с различными формами алопеции // Журн. дерматол. и венерол.— 2001.— № 1 (11).— С. 24—26.
10. Самсонов В.А., Маркушева Л.И., Фомкина И.Г. и др. Терапия больных очаговой алопецией с учетом реологи-

Хворим із перебігом гніздової алопеції середньої тяжкості показано поліферментний препарат «Вобензим», що в 85,7% дає добрий або задовільний клінічний і косметичний ефект. Це зумовлено його широким спектром впливу на імунні механізми, вільнорадикальне окиснення й ендогенну інтоксикацію. Призначати цей препарат можна як у вигляді монотерапії, так і в комплексі з іншими засобами зовнішнього або внутрішнього застосування, або з фізіотерапією.

У пацієнтів із субтотальною алопецією можна досягти стійкої ремісії тільки після не менше 3 курсів комплексної вобензимотерапії з подальшим тривалим підтримувальним лікуванням чи додаванням «Дипроспану».

Хворим із тотальною й універсальною формами алопеції призначати «Вобензим» можливо тільки як додатковий метод лікування до кортикостероїд-ної терапії з використанням «Дипроспану».

ческих и коагулологических показателей крови: Пособие для врачей.— 2000.— № 3.— С. 76—77.

11. Системная энзимотерапия, теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
12. Соколова Г.А., Романюк Ф.П., Беттихер О.В. и др. Роль эндокринных и иммунных нарушений при различных формах алопеции // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 1998.— № 5.— С. 50—51.
13. Суворова К.Н., Варганян К.Л., Хватова Е.Г. Эволюция терапии гнездовой алопеции и современная дерматологическая практика // Вестн. дерматол. и венерол.— 2004.— № 5.— С. 9—15.
14. Суворова К.Н., Гаджигороева А.Г. Гнездовая алопеция. Ч. 3. Лечение // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 2.— С. 76—80.
15. Элинор Е. Сан. Дерматология. М., 2001.— 271 с.
16. Юрлова Л.В. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза гнездовой алопеции // Журн. дерматол. косметол. им. М.О. Торсуева.— 2007.— № 1-2 (14).— С. 117—124.
17. Юрлова Л.В. Роль нарушений тиолдисульфидной окислительно-восстановительной системы и эндогенной интоксикации в патогенезе гнездовой алопеции // Дерматол. та косметол.— 2007.— № 3 [37].— С. 29—34.
18. Basaravaj K.H. Efficacy of treatment modalities in alopecia areata // Ann Dermatol Venerol.— 2002.— Vol. 129.— P. 15514 (XX World Congress of Dermatology. Paris).
19. Christoph T., Muller S., Audring H. et al. The human hair follicle immune system // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 142, N 5.— P. 862—873.
20. Claudatus J., D'Ovidio R., Bufo L. Alopecia areata: the importance of the psychoneuroimmunocutaneous system. // Ann. Dermatol. Venerol.— 2002.— Vol. 129.— P. 1551.
21. Tobin D.J. New findings in alopecia areata // JEADV.— 2002.— Vol. 17, suppl. 3.— P. 67.

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ  
С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ****Л.В. Юрлова**

На основании 4—6-летнего наблюдения 102 больных гнездой алопецией разработаны рекомендации по лечению этой разновидности облысения. При локальной форме алопеции показаны средства из группы адьювантных препаратов и физиотерапия. Всем пациентам со среднетяжелой формой назначали «Вобэнзим», который у комплексном лечении дает в 85,7% случаев хороший или удовлетворительный результат. Больным с тотальной и универсальной алопецией «Вобэнзим» применялся в комплексе с кортикостероидной терапией («Дипроспан»).

**THE DIFFERENTIATED THERAPY OF ALOPECIA AREATA  
WHEN CONSIDERING THE CLINICAL-PATHOGENETIC FEATURES OF THE DISEASE****L.V. Yurlova**

Recommendations for the alopecia areata treatment were made on the basis of a 4—6 year observation of 102 patients with this disease. In the local form of alopecia recommended adjuvant drugs and physiotherapy. Vobenzym is indicated as monotherapy or in complex treatment, which gives 85.7% good. In patients with total alopecia Vobenzym used in the complex with Diprosan.

УДК 616.53-002.25-085.322:616.15

# СУЧАСНА ТЕРАПІЯ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМАХ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ (АКНЕ) І АКНЕПОДІБНИХ ДЕРМАТОЗАХ (РОЗАЦЕА, ДЕМОДИКОЗ) ТА РАЦІОНАЛЬНІ ДІАГНОСТИЧНІ Й ЛІКУВАЛЬНІ ЗАХОДИ З ПІДВИЩЕННЯ ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

А.В. Клименко, В.І. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ  
Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

**Ключові слова:** вугрова хвороба, розацеа, демодикоз, клінічні форми, лікування.

На сучасному етапі простежується тенденція до зростання рівня захворюваності на вугрову хворобу (акне) і акнеподібні дерматози (розацеа, демодикоз), що вказує на важливе медичне та медико-соціальне значення проблеми. З'ясовано низку подібних та взаємопов'язаних чинників виникнення і розвитку вугрової хвороби (акне), розацеа і демодикозу. Цим дерматозам притаманна також певна схожість локалізації запалення, клінічної картини та перебігу, що визначає подібність терапевтичних підходів до лікування хворих. Тож доцільно розглянути детально та проаналізувати запропоновані методи терапії при вугровій хворобі та акнеподібних дерматозах, а також визначити перспективні напрями дослідження, які сприятимуть розробленню удосконалених терапевтичних заходів, спрямованих на досягнення повного вилікування більшого відсотка пацієнтів.

## Системна та місцева терапія при різних клінічних формах вугрової хвороби

В останнє десятиліття для лікування пацієнтів з вугровою хворобою застосовують системні та місцеві противугрові засоби, дія яких спрямована на переривання провідних ланок патогенезу акне, зокрема аномальної кератинізації та диференціювання кератоцитів у протоках і устях сальних залоз, а також на гіперсеборею, підвищену активність мікрофлори у сальних залозах, закупорення їхніх проток та запалення. Системна терапія при вугровій хворобі передбачає застосування антибіотиків і ретиноїдів, а також препаратів антиандрогенної дії. Застосування різних схем та комбінацій системного лікування хворих представлено у численних публікаціях вітчизняних та зарубіжних авторів [2, 19, 25, 27, 42, 48, 54, 56, 59, 72, 74, 78, 92, 119].

У попередні десятиліття вугрову хворобу розглядали як інфекційне захворювання, що було підкріплено достатньо високою ефективністю застосування антибіотика тетрацикліну в цих пацієнтів. Разом з тим у подальшому було зроблено припущення, що тетрацикліни та макроліди переривають запальний процес при вугровій хворобі за рахунок зниження рівня активного кисню, який виділяють

нейтрофіли, а також продукції прозапальних цитокінів кератиноцитами та імуніцитами. Хоча на сучасному етапі акне не розглядають як інфекційне захворювання, антимікробну дію антибіотиків потрібно враховувати, оскільки вони пригнічують ріст *Propionibacterium acnes*, зменшують рівень вільних жирних кислот у загальному об'ємі поверхневих ліпідів, а також інгібують синтез хемотоксичних факторів *P. acnes*, мають антиоксидантний та протизапальний ефект [60, 76].

Пероральне призначення антибіотиків є доцільним при середньотяжкому і тяжкому клінічному перебігу акне, коли запальні елементи висипки не піддаються зовнішній терапії. Призначають переважно тетрацикліни та макроліди. І антибіотики тетрациклінового ряду (тетрациклін, доксициклін, еритроміцин) традиційно вважають основними в пероральній терапії акне [59, 128, 148].

Добову дозу тетрациклінів визначають індивідуалізовано з урахуванням оцінки ефективності й токсичності препаратів. Дослідники вказують на доволі високу ефективність короткими курсами макролідів, зокрема джозаміцину («Вільпрофен») по 500 мг 3 рази на добу, азитроміцину («Сумамед») по 250 мг на добу, рокситроміцину («Рулід») по 150—300 мг 2 рази на добу, а також кларитроміцину («Клацид») по 250—500 мг 2 рази на добу [9, 32, 59].

Усі сучасні схеми лікування при вугровій хворобі, прийняті в багатьох європейських країнах, передбачають тривалі курси перорального застосування антибіотиків — від 3 до 6 міс, а у США — до 1 року. Побічні ефекти рекомендують зменшувати шляхом індивідуалізованого підбору оптимальної дози антибіотика та паралельного призначення антимікотичних препаратів [92, 114, 117, 119].

Однак серед зарубіжних та вітчизняних лікарів-дерматовенерологів досі тривають дискусії щодо доцільності таких курсів антибіотикотерапії при вугровій хворобі [6, 9, 44, 72].

Це зумовлено зростанням резистентності бактерій в організмі до антибіотиків у разі тривалого застосування їх. Окремі автори встановили розвиток резистентних штамів *P. acnes* у 60% пацієнтів, які вживали тетрацикліни або макроліди більш як 3 міс

[99]. При цьому вказується, що збільшення кількості резистентних штамів *P. acnes* прямо пропорційне тривалості прийому антибіотика.

Іншою проблемою, що доволі часто виникає внаслідок тривалого лікування антибіотиками, є розвиток вторинних фолікулітів через приєднання грамнегативних ентеробактерій, коагулазонегативних стафілококів або грибів роду *Candida*. Тому деякі дослідники вважають, що багатомісячна антибіотикотерапія при акне є недоцільною, оскільки розвиваються резистентні штами бактерій та порушується біоценоз кишечнику [9]. Паралельно висловлюється думка, що при тяжких формах акне призначення антибіотиків курсом 5—10 днів також нераціональне, бо за цей час вони не можуть ефективно впливати на *P. acnes* у сальних залозах, враховуючи надмірно високий рівень секреції шкірного сала у цих хворих.

Згідно з даними окремих дослідників [99], недостатня ефективність антибіотикотерапії при акне зумовлена низкою чинників: потужність антибіотика неадекватна тяжкості перебігу захворювання; короткий курс лікування; велика швидкість екскреції шкірного сала, що утруднює створення належної концентрації препарату в сально-волосяному фолікулі; фолікуліт, що виник на тлі прийому антибіотика внаслідок росту сапрофітів (грамнегативні бактерії, стафілококи, гриби роду *Candida*); розвиток резистентності *P. acnes* до антибіотиків.

Ахтямов С.Н. і співавт. [9] на підставі результатів клінічних спостережень вказують, що для досягнення регресу запальних виявів акне достатньо вживати антибактеріальні препарати протягом 1—2 міс із подальшим проведенням протирецидивного лікування зовнішніми ретиноїдами. Інші автори рекомендують призначати хворим на акне антибіотики перорально у комбінації із зовнішніми лікарськими засобами, зокрема третиноїном та бензоїлпероксидом [129].

Така комбінована терапія підвищує ефективність лікування, сприяє зменшенню кількості резистентних штамів бактерій на шкірі, а також знижує рівень вільних жирних кислот. Це пояснюється тим, що комедолітик сприяє більшій проникності антибіотика у протоки сальних залоз. Після припинення прийому антибіотика хворі тривалий термін продовжують застосовувати третиноїн та бензоїлпероксид як підтримувальну терапію.

З 80-х років минулого століття в системній терапії тяжких клінічних форм вугрової хвороби застосовують препарат ізотретиноїн («Роаккутан»). Це єдиний на сьогодні терапевтичний засіб, що впливає на всі ключові ланки патофізіології акне. Згідно з результатами досліджень, «Роаккутан» є найпотужнішим противугровим препаратом системної дії, який запобігає утворенню рубців та дає змогу досягати виліковування або тривалих ремісій [29, 45, 106, 117, 130].

Доведено, що «Роаккутан» безпосередньо впливає на патологічну фолікулярну кератинізацію, а також пригнічує функцію сальних залоз та зменшує їхні розміри на 90%. Крім того, цей препарат є потужним комедолітиком, а також запобігає утво-

ренню мікро- і макрокомедонів. «Роаккутан» має антихемотоксину та протизапальну дію. Незважаючи на те, що цей препарат не володіє прямим антибактеріальним ефектом, він сприяє зміні поживних факторів для мікроорганізмів, і таким чином зменшує кількість *P. acnes* [126]. Продукція шкірного сала в разі прийому «Роаккутану» зменшується досить швидко — через 2 тиж від початку терапії. При цьому зменшується ріст *P. acnes* та їхня здатність до генерації прозапальних медіаторів. Завдяки лікуванню «Роаккутаном» суттєво зменшуються кількість та розміри запальних елементів висипки (папулопапульозних, нодулокістозних). «Роаккутан» призначають на довготривалій термін (від 4 міс до 1 року) у дозах від 0,1 до 1 мг/кг на добу залежно від тяжкості захворювання. Препарат рекомендують вживати 1 раз на добу після їди. Однак часті небажані побічні ефекти, можливість загрози тератогенної дії, протипоказання при різній супутній патології, а також достатньо висока вартість препарату призвели до обмеження його застосування, зокрема тільки при тяжких клінічних формах акне [92, 119].

Клінічний досвід останніх років сприяв розробленню удосконалених схем застосування «Роаккутану». Зокрема С.Н. Ахтямов [9] запропонував переривисту схему (пульс-терапія) призначення «Роаккутану» по 40 мг на добу протягом 1 тиж, з подальшою перервою на 1 міс. Загалом тривалість лікування «Роаккутаном» за цією схемою має становити від 4 до 12 курсів пульс-терапії.

Найзагрозливішим побічним ефектом «Роаккутану» є його тератогенна дія. В зв'язку з цим препарат небажано застосовувати жінкам репродуктивного віку, або вони мають бути обов'язково сповіщені щодо побічних ефектів. У разі призначення «Роаккутану» жінкам репродуктивного віку пропонується паралельне застосування контрацептивів. Пероральна концентрація розпочинається за 1 міс до лікування «Роаккутаном» і продовжується протягом усього курсу, а також кілька місяців після його завершення.

З огляду на недостатню ефективність антибіотикотерапії при акне в жінок репродуктивного віку більшість спеціалістів-дерматовенерологів надають перевагу статевим гормонам. Доцільність такого лікування визначається тим, що одним із можливих чинників розвитку акне є зміна гормонального статусу. Це може бути пов'язано з гіперсенсibiliзацією сальних залоз до андрогенів або з надмірною продукцією андрогенів яєчниками та наднирковими залозами [36]. Тому головними мішенями гормональної терапії є андрогени, що продукуються яєчниками і наднирковими залозами, а також андрогенові рецептори у шкірі [28, 61, 84, 131].

При акне застосовують естрогени, які пригнічують оваріальні андрогени; пероральні антиандрогени, що блокують дію андрогенів у протоках сальних залоз та пригнічують перетворення тестостерону на дегідротестостерон; глюкокортикоїди, які інгібують надниркові андрогени. Як свідчать результати спостережень, застосування естрогенгестагенних препаратів у лікуванні жінок, хворих

на акне, дає змогу досягати достатньо високої терапевтичної ефективності [59, 81, 83]. При цьому вказується, що виразніший терапевтичний ефект спостерігається в разі застосування естрогенів у комбінації з гестагенами. Механізм дії цих препаратів полягає у антиандрогенній супресії андрогенів, які продукуються яєчниками, а також за рахунок підвищення рівня глобулінів, котрі зв'язують статеві гормони, що сприяє зниженню рівня циркулюючих вільних андрогенів. Комбінація препарату «Діане-35», який містить прогестерон з антиандрогенною активністю (ципротерона ацетат), з етинілестрадіолом особливо ефективна в жінок із пізнім акне. Доведено, що ципротерону ацетат пригнічує синтез андрогенів у яєчниках та діє на периферійні мішеневі тканини, конкурентно пригнічуючи присєднання ендогенних андрогенів, зокрема 5 $\alpha$ -дегідротестостерону до андрогенних рецепторів. У сальних залозах шкіри препарат «Діане-35» інгібує синтез шкірного сала, що сприяє зниженню розмноження *P. acnes*. «Діане-35» призначають по 1 драже з 1-го до 25-го дня менструального циклу, курс лікування становить 4—6 міс. В окремих літературних повідомленнях продемонстровано позитивний терапевтичний ефект «Діане-35» у 70% жінок із пізніми акне. Водночас після припинення лікування у 40% хворих реєструвалися рецидиви захворювання [9, 29].

В останнє десятиліття у терапії акне широко застосовують інші контрацептиви з низьким вмістом прогестинів, зокрема прогестини третього покоління: гестоден («Логіст»), дезогестрел («Марвелон»), норгестимат («Сілест»). Ці препарати рекомендуються призначати хворим на акне протягом 3—4 циклів [47].

До стероїдних антиандрогенів, які нині використовують у комплексній терапії при акне, належать хлормадінону ацетат та спіронолактон. Препарат спіронолактон є антагоністом альдостерону. Він блокує рецептори андрогенів безпосередньо у сальних залозах, пригнічує синтез шкірного сала, а також інгібує біосинтез андрогенів. Крім того, спіронолактон пригнічує синтез андрогенів у яєчниках та яєчках. Лікування спіронолактоном розпочинають із дози 50—100 мг на добу. У разі недостатнього терапевтичного ефекту протягом 3 міс лікування дозу можна збільшити до 150—200 мг на добу. Однак застосування цього препарату супроводжується значним ризиком розвитку побічних ефектів у жінок, зокрема порушенням менструального циклу, больовими відчуттями в молочних залозах та низкою інших ускладнень [2, 6].

Згідно з результатами клінічних спостережень деяких дослідників, антиандрогенний ефект гормональної терапії зростає в разі комбінованого застосування контрацептивних препаратів з ципротероном ацетатом («Андрокур»), що істотно зменшує продукцію шкірного сала. Пропонувалося також посилювати пригнічення секреції шкірного сала шляхом комбінації естрогенів із кортикостероїдами у низьких дозах. Глюкокортикостероїди в низьких дозах сприяють протизапальному та антиандрогенному ефектам, особливо у хворих на акне з

природженою гіперплазією надниркових залоз. У таких випадках доцільно призначати преднізолон у дозі 2,5—5 мг на добу або дексаметазон — 0,5 мг на добу [15].

До сучасних патогенетичних засобів зовнішньої терапії акне належать місцеві ретиноїди, азелаїнова кислота, зовнішні антибіотики та бензоїлпероксид. Найбільшою себосупресивною і комедолітичною ефективністю серед цих засобів володіють місцеві ретиноїди (третиноїн, ретин-А та ін.) [6, 22, 47, 54, 67, 101, 143]. За існуючим алгоритмом терапії акне топічні ретиноїди застосовують у лікуванні хворих з різними ступенями тяжкості цього захворювання. При акне I ступеня тяжкості призначають тільки топічні третиноїди і бензоїлпероксид, при акне II—III ступенів застосовують топічні ретиноїди з бензоїлпероксидом та системну терапію оральними антибіотиками або гормональними препаратами, при акне IV ступеня — ізотретиноїн чи топічні ретиноїди з оральними антибіотиками та гормональну антиандрогенну терапію [19, 52, 56].

Як свідчать клінічні спостереження, лікування третиноїном може супроводжуватися побічними проявами, зокрема еритемою, сухістю шкіри та лущенням [6, 9]. Щоб запобігти цьому, рекомендують поступово підвищувати концентрацію цього препарату. Крім того, призначаючи третиноїн, пацієнтів потрібно інформувати про можливий спалах висипань через 3—4 тиж. Це пов'язано з «вибухом» виникнення мікрокомедонів під дією третиноїну. Цей процес має транзиторний характер і не потребує відміни препарату або призначення додаткового лікування.

Останніми роками на фармацевтичному ринку з'явилися нові ретиноїди четвертого покоління — адапален і тазаротен. Дослідження доводять, що топічні ретиноїди є доволі ефективними та не викликають побічної дії [137].

Азелаїнова кислота («Скінорен») також ефективний противугровий препарат із антикератинізувальними, комедолітичними, протизапальними та протимікробними властивостями [2, 42, 54, 70]. У більшості схем терапії акне «Скінорен» рекомендують при комедональних та легких запальних формах захворювання. Деякі автори призначали цей препарат при келоїдно-кістозній формі акне [66]. «Скінорен» переважно діє на кератиноцити в термінальній фазі їхнього диференціювання. У метаболічно гіперактивних кератиноцитах проток сальних залоз цей препарат чинить специфічну дію, зокрема знижує швидкість синтезу філагрину, пригнічує утворення макроагрегативних фракцій кератогіаліну, пригнічує 95-KD- і 96-KD-протеїнові фракції цитолітичних білків на заключному етапі диференціювання кератиноцитів. При цьому нормалізується розподіл філагрину, знижуються кількість і розміри кератогіалінових гранул у тонофібрлярно-кератолінових комплексах, нормалізуються адгезія і лущення, сповільнюється проліферація кератиноцитів у лійках фолікулів, зменшуються товщина рогового шару та міжклітинний набряк. Протизапальну дію азелаїнової кислоти також зумовлює обмеження колонізації проток саль-

них залоз мікрофлорою та зниження руйнівної дії вільних радикалів [95].

Азелаїнова кислота на відміну від ретиноїдів не має себосупресивної дії. Експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що азелаїнова кислота безпосередньо не впливає на морфологію та функціонування сальних залоз [95]. Доведено також, що лікувальний ефект «Скінорену» повільніший та слабший, ніж ретиноїдів. Початкова терапевтична дія спостерігається через 4 тиж, кількість комедонів помітно зменшується через 3 міс, а суттєво меншає папул і пустул через 4—5 міс. Тому курс лікування має тривати 4—6 міс [6, 70]. Перевагою «Скінорену» є зручність застосування у різні пори року без фотодинамічних реакцій. Крім того, «Скінорен» не тератогенний і не мутагенний. Цей препарат можна призначати пацієнтам із подразливою шкірою при atopії, а також дівчатам та вагітним, хворим на акне [2, 6, 114].

До місцевих противугрових антибактеріальних препаратів належать «Зинерит», «Далацин-Т», «Імекс», які володіють інгібувальною дією на *P. acnes*. Останніми десятиліттями серед дерматовенерологів тривають дискусії щодо тактики та раціональності застосування місцевих антибіотиків при акне. Це зумовлено тим, що в разі тривалого застосування вони сприяють формуванню резистентних штамів бактерій. Зокрема, в окремих літературних повідомленнях [117] вказується, що лікарі-дерматовенерологи США, враховуючи формування резистентних штамів *P. acnes*, висловлюють думку щодо потреби уведення мораторію на застосування місцевих антибіотиків при акне.

У літературних повідомленнях останніх років [98, 120] вказується, що найліпшим серед існуючих місцевих антимікробних засобів для лікування вульгарних вугрів є бензоїлпероксид. Його лікувальний ефект зумовлений потужною окиснювальною дією бензойної кислоти. Запропоновано методики поєднання бензоїлпероксиду з топічними антибіотиками для запобігання розвитку антибіотикостійких штамів бактерій та посилення антимікробного ефекту [120], а також методики комбінованого місцевого лікування хворих з акне топічними ретиноїдами і бензоїлпероксидом [98]. Продемонстровано, що бензоїлпероксид не володіє себосупресивною дією, тобто не знижує підвищеної продукції шкірного сала [6]. Крім того, вказується, що бензоїлпероксид може викликати контактний дерматит і зменшення товщини епідермісу, а також посилювати чутливість шкіри до інсоляції.

У індивідуалізованому комплексному лікуванні хворих на вугрову хворобу застосовують інші місцеві противірусні засоби, зокрема хімічні антисептики (тимол, хлоргексидин, «Іхтіол») та антимікробні засоби рослинного походження [35, 69, 74].

Запропоновані на сьогодні методи базисної терапії при акне передбачають тривалі курси та достатньо високі дози лікарських засобів з метою досягнення кумулятивної дії. Більшість сучасних препаратів патогенетичної терапії вугрової хвороби викликають небажані побічні ефекти або мають агресивні властивості. Тому важливо підвищувати без-

пеку базисного лікування пацієнтів з акне шляхом паралельного проведення ад'ювантної терапії [2, 9, 114]. Рекомендують застосовувати препарати гепатопротекторної і детоксикаційної дії, а також імуномодулятори [13, 18]. Зокрема, у випадках порушення показників ліпідного обміну окремі автори пропонують паралельно з базисною акнетерапією призначати хворим «Ліпантил» [37]. При пустульозних та конглобатних формах акне на тлі вторинного імунодефіциту окремі автори рекомендують препарати цинку, лейкінферон, ліпоєву кислоту і кальцію пантотенат, що дає змогу прискорити регрес висипки та зменшити побічні ефекти «Роаккутану» [37, 39]. Є повідомлення про включення стафілококової вакцини в комплексну терапію при тяжких формах акне [47].

Важливого значення в комплексній терапії пацієнтів з акне надають засобам седативної дії та психотерапії [20, 21, 49, 53]. Та оскільки низка психотропних препаратів з високим афінитетом до D<sub>2</sub>-рецепторів гіпофізу володіє акнегенною дією, окремі дослідники висловлюють заперечення щодо широкого застосування цих засобів у хворих на акне [2, 61].

Питання щодо УФО, ПУВА-терапії, а також призначення дріжджів та дієти як ад'ювантних заходів комплексної терапії при акне є дискусійним. Окремі автори вважають, що не потрібно проводити додаткові заходи [114, 117].

Деякі автори сумніваються, що при акне потрібні косметологічні заходи, зокрема посилене очищення шкіри детергентами, щіточками, спиртом, а також механічні й хімічні пілінги, глибоке очищення шкіри [4, 6, 26, 65, 72, 114, 117]. На думку інших дослідників [2, 21], косметологічні заходи (очищення, акне-туалет, пілінги, лікувальний масаж, маски, кріо- і лазеротерапія) підвищують ефективність лікування вугрової хвороби. Вказується також на доцільність диференційованого підходу до проведення косметологічних заходів, зокрема при вульгарних вуграх рекомендується поверхневий пілінг із застосуванням гліколевої, ретиноєвої і азелаїнових кислот, а при акне-рубцях — середньої глибини та глибокий пілінг [144]. Обговорюють питання щодо дії альфа-гідрокислот і нових гідрокислот (LHA) на зменшення утворення мікрокомедонів [137].

У публікаціях останніх років висловлюється думка щодо нагальної потреби в залученні у комплексну терапію пацієнтів з акне різних лікувальних косметологічних заходів, зокрема лазерної ексцизії, фототерапії, внутрішньовогнищевих ін'єкцій глюкокортикоїдів, як додаткових до базисного лікування, а також для корекції резидуальних виявів хвороби [16, 19, 44]. Зокрема, для ад'ювантного впливу пропонують косметичні лікувальні креми і гелі та засоби, які містять ентеросорбенти, у вигляді пудри, масок, кремів [13, 49, 51, 64, 75].

#### Лікування розацеа

Сучасна стратегія терапії розацеа ґрунтується на гіпотезах етіології і патогенезу цього дерматозу. Актуальними є врахування можливості участі у розвитку розацеа різних ендогенних та екзогенних

чинників, зокрема порушень тону́су судин шкіри (вегето-судинний невроз), захворювань травного каналу, ендокринних розладів, інсоляції, особливостей харчування та інших [1, 9, 57].

Нині, розробляючи тактику лікування для пацієнтів з розацеа, більшість фахівців-дерматовенерологів керуються критерієм раціональності етапної терапії, що визначається стадією захворювання та наявністю ускладнень у кожному конкретному клінічному випадку [8, 57, 105, 108, 142].

При еритематозній стадії розацеа рекомендують застосовувати місцеві холодні примочки 2% розчином борної кислоти, 1—2% розчином резорцину. Це сприяє анемізації шкіри, зменшенню притоку тепла, усуває суб'єктивні відчуття печіння і жару.

Підходи до лікування папуло-пустульозної форми розацеа різноманітні. Останніми роками автори вказують на доцільність застосування азелаїнової кислоти (15% гель та 20% крем). Вона зменшує вміст вільних жирних кислот у ліпідах шкіри і нормалізує процеси кератинізації у протоках сальних залоз [11, 41, 93, 100, 140].

Інші дослідники [30, 31] зауважують ефективність при папуло-пустульозній формі розацеа та розацеа, ускладненому демодикозом, доволі нового аерозольного препарату для зовнішньої терапії «Скін-Кап», до складу якого входить цинку пропіонат (0,5%) і метилового спирту сульфат (0,1%).

При папуло-пустульозній формі розацеа призначають також загальну терапію, зокрема антибіотиками і похідними нітроїмідазолу ряду.

Дотепер найпоширенішими в загальній антибактеріальній терапії пацієнтів з розацеа є тетрацикліни (тетрацикліну гідрохлорид, окситетрациклін, доксициклін, моноциклін [90, 132, 135]). Лікування тетрациклінами, як правило, достатньо тривале — до 12 тиж, що підвищує ризик розвитку побічних виявів. Зокрема, у хворих можливі порушення травлення, фотосенсибілізація, алергійні реакції.

Є також повідомлення про доцільність перорального застосування при розацеа антибіотиків групи макролідів — еритроміцину, кларитроміцину, рокситроміцину [134, 139].

Однак механізм терапевтичної дії антибіотиків при розацеа не повністю з'ясовано. Ефективність загальної антибіотикотерапії при цьому дерматозі деякі автори пояснювали усуненням алергізувального впливу різних типів кишкових бактерій [88]. Водночас інші автори висловлюють сумнів щодо цього, вказуючи на доволі виразний терапевтичний ефект при розацеа антибіотиків місцевого застосування (Wilkin [136, 147]). Зокрема, у дослідженнях продемонстровано, що призначення місцево кліндаміцину у вигляді лосьйону не поступалося за ефективністю пероральному прийому тетрацикліну гідрохлориду.

У 70-х роках ХХ століття з'явилися перші літературні повідомлення про клінічну ефективність при розацеа метронідазолу, який є похідним препаратом нітроїмідазолу ряду, що застосовують у лікуванні хворих на трихомона́з, амебіаз і лямбліоз. Досі немає єдиної думки щодо механізму дії цього препарату при розацеа. Не з'ясовано також, яка із

фармакодинамічних властивостей метронідазолу відіграє провідну роль у досягненні клінічного ефекту при цьому дерматозі.

Деякі автори висловлюють думку, що терапевтична дія метронідазолу пов'язана з імуномодулювальною дією, а також зі спроможністю посилювати і регенеративні властивості слизової оболонки шлунка та кишечника [10]. Ці дослідники виявили також, що метронідазол володіє бактеріостатичною дією щодо грамнегативних анаеробних бактерій, а також антипаразитарною дією — щодо *D. folliculorum*. Інші дослідники вважають, що метронідазол впливає на вегетативну нервову систему і, стимулюючи її адренергічні структури, зменшує застійні явища, еритему та телеангіектатичні зміни. D. Grove et al. [107] пояснюють ефективність цього препарату при розацеа його впливом на клітинно-опосередкований імунітет. Крім того, виявлено, що метронідазол у синергізмі з пальмітолеїною кислотою шкіри людини притгнчує функціональну активність нейтрофілів, які знижують продукцію медіаторів запалення.

Автори вказують, що курс лікування хворих на розацеа метронідазолом повинен становити від 4 до 18 тиж. Препарат вживають перорально у добовій дозі 1,0—1,5 г [10, 82]. Оскільки лікування тривале, у хворих можливі побічні реакції: нудота, блювання, головний біль, кропив'янка, шкірний свербіж, кандидоз. На думку окремих дослідників, показаннями для призначення метронідазолу є супутній демодикоз. Ці автори вказують, що тривалість курсу прийому метронідазолу при розацеа має становити не більш як 10 днів. Такого терміну лікування іншими похідними нітроїмідазолу ряду, зокрема орнідазолом («Тіберал», «Мератин»), у разі перорального застосування дотримуються і деякі інші дослідники [68, 79].

Потрібно також зазначити, що багато авторів рекомендують застосовувати метронідазол при розацеа у вигляді місцевих лікарських форм, зокрема 1% гелю або крему [89, 91, 96, 103, 115, 124, 138, 140]. Вказано, що місцеве застосування метронідазолу не поступається за ефективністю його пероральному прийому. Є повідомлення про терапевтичну ефективність при розацеа примочок розчину кліону, до 100 мл якого додавали 500 мг метронідазолу [77], а також кетаконазолу (2% крем) [97].

Хворим на розацеа тяжких форм (конглобатну, фульмінантну) рекомендують застосовувати синтетичні ретиноїди, зокрема ізотретиноїн («Роаккутан»), який застосовують також при тяжких формах вугрової хвороби [17, 38, 102, 110, 112, 141]. Ці автори вказують на високу терапевтичну ефективність «Роаккутану» при тяжких клінічних формах розацеа. Препарат приймають перорально 4—6 міс. Ефективність його дії пов'язана з гальмівним впливом на функцію сальних залоз. Однак тривале застосування «Роаккутану» часто призводить до виникнення побічних ефектів, що є вагомим пересторогою. Зокрема, на тлі прийому «Роаккутану» можливі підвищена сухість шкіри і слизових оболонок, а також посилення розростання грануляційної тканини у вогнищах ураження. Крім того, у хворих можуть з'являтися розлади травлення (дис-

пепсія, кровотечі, транзиторне підвищення активності печінкових трансамін, а також ускладнення з боку центральної нервової системи (світлобоязнь, послаблення слуху, розвиток катаракти). Заборонено також одночасний прийом «Роаккутану» і тетрациклінів у зв'язку із загрозою розвитку внутрішньочерепної гіпертензії. Крім того, враховуючи тератогенну дію цього препарату, його не рекомендують жінкам дітородного віку.

Доволі поширеним нині при розацеа є місцеве лікування синтетичними ретиноїдами, що унеможливує розвиток вказаних вище системних побічних ефектів. Описано також тривале місцеве застосування (до 8 міс) третиноїду (0,025% крем) при розацеа, що не поступається за терапевтичною ефективністю пероральному застосуванню ізотретиноїду протягом 4 міс [102].

При фульмінантній формі розацеа пропонували комбінацію глюкокортикоїдів і ретиноїдів (перорально), зокрема преднізолону в дозі 2 мг/кг маси тіла протягом 7 днів з подальшим зниженням дози і відмінною прийому препарату на 10—14-ту добу, а також ізотретиноїду по 0,5—1,0 мг/кг маси тіла протягом 2—4 міс (G. Plewig et al., 1992).

Як засвідчили результати клінічних спостережень деяких дослідників, хворим на розацеа не слід призначати місцеві глюкокортикоїди [121, 145]. Обґрунтовується це тим, що тривале застосування кортикостероїдних мазей (кремів) призводить до трансформування дерматозу в його стероїдну форму. Вказується також, що місцеві кортикостероїди сприяють торпідному та спотвореному клінічному перебігу розацеа. Виняток становлять тільки тяжкі клінічні форми дерматозу, коли короткочасне (до 2 тиж) місцеве лікування глюкокортикоїдами усуває гостроту запального процесу [129].

На підставі виявлених порушень у калікреїніновій системі організму хворих на розацеа в комплексній терапії запропоновано використовувати інгібітори протеолітичних ферментів, зокрема Е-амінокапронової і мефенамінової кислот, що сприяли нормалізації процесів кініногенезу та зменшенню клінічних виявів дерматозу [71].

Цікавими є результати досліджень, де виявлено у хворих на розацеа чоловіків зміну метаболізму статевих стероїдних гормонів [86]. Ці автори висловлюють думку, що ці порушення мають значення в патогенезі розацеа у чоловіків і рекомендують включати в терапію препарат спіронолактон в добовій дозі 50 мг протягом 5 тиж. Спіронолактон є препаратом групи антиандрогенів — речовин, які спроможні пригнічувати біологічну активність андрогенів. Вказується, що терапевтична ефективність спіронолактону при розацеа зумовлена його нормалізуючим впливом на метаболізм статевих гормонів, а також спроможністю гальмувати активність епідермальних цитохромів P450.

С.І. Шармазан [80] вказує на доцільність проведення комплексного лікування жінок клімактеричного віку, хворих на розацеа, із залученням замісної гормональної терапії, зокрема препаратами «Клімонорм» та «Клімен». Їх рекомендовано приймати по 1 таблетці на ніч протягом 21 дня з подальшою

7-денною перервою. Далі лікування поновлюється, мінімальний обов'язковий курс становить 3 міс.

Враховуючи гіпотезу про можливе значення психосоматичних розладів на тлі розацеа, деякі автори застосовували в комплексному лікуванні хворих «Еглоніл», який призначають при астеничних і астенодепресивних станах та соматичних розладах нейрогенного походження. Вказується, що було досягнуто задовільних клінічних результатів, особливо у пацієнтів з ерітематозною і папульозною формами дерматозу [85].

Потрібно також зазначити однакості більшості фахівців-дерматовенерологів у тому, що хворі на розацеа повинні дотримувати дієти, яка передбачає утримання від вживання алкогольних напоїв і кави, гострої і пряної та дуже гарячої їжі, що сприяє зменшенню припливів крові до обличчя.

З урахуванням концепції, яка вказує на важливу роль метаболізму серотоніну в патогенезі васкулярного компоненту при розацеа, окремі автори рекомендують включати в комплексну терапію дерматозу антисеротонінові та антигістамінні препарати, що сприяє блокуванню «припливів та еритеми обличчя» [1].

У публікації Е.А. Петросяна і співавт. [55] описано випадки папуло-пустульозної форми розацеа, ускладненої демодикозом. Виразного клінічного ефекту було досягнуто лікуванням автокров'ю, екстракорпорально модифікованою натрію гіпохлоритом.

На доволі високу терапевтичну ефективність застосування ендоназального електрофорезу цинку при розацеа і дерматиті періорального вказували А.П. Суворов і співавт. [74]. Однак, на нашу думку, рекомендації цих авторів щодо електрофорезу цинку як монотерапії недостатньо обґрунтовані.

У лікуванні пацієнтів з ринофімою, яка належить до особливих форм розацеа, нині найчастіше застосовують хірургічні лазери, зокрема аргонний і СО<sub>2</sub>. Згідно з публікаціями, ці лазери дають змогу досягати ефективної безкровної реконструкції м'яких тканин носа та не залишають післяопераційних змін [116, 118, 122, 146].

При кістозній (гранульоматозній) та вузлуватій формах розацеа також використовують хірургічний метод — дермабразію. Суть її полягає у видаленні епідермісу й сосочкового шару дерми в осередках ураження шкіри [104, 125]. Але після дермабразії можуть виникати ускладнення, зокрема приєднання вторинної інфекції, посттравматичні рубці та формування епідермальних кіст [111, 133].

Показанням до застосування аплікацій рідкого азоту (кріотерапія) є різні клінічні форми розацеа. Кріотерапія є протизапальною, судинозвужувальною і антидемодикозною [12, 23]. Проте гістологічне дослідження осередків ураження після сеансів кріотерапії засвідчило ті самі зміни, що і до лікування [63].

Окремі автори вказують на доцільність застосування при розацеа електрокоагуляції, для руйнування телеангієктезій та папульозних і папуло-пустульозних елементів шкірної висипки [62, 94]. З урахуванням стадії і поширення запального проце-

су кількість сеансів електрокоагуляції може становити від 20 до 100 [62].

Крім того, для деструкції телеангіектезій використовують довгохвильові лазери. Світловий пучок цих лазерів, генеруючи тепловий ефект всередині поверхневої кровоносної судини, призводить до її руйнування, але не впливає на прилеглі тканини [123].

Та попри великий арсенал лікарських препаратів, засобів та методів, запропонованих для лікування хворих на розацеа, їхня терапевтична ефективність доволі часто є недостатньою. Ефективність лікування цього дерматозу перебуває у зворотній залежності від тривалості його перебігу, тяжкості клінічної форми і супутньої патології (інфекційної, соматичної, ендокринної), а також паразитарної, зокрема, виявлення у вогнищах ураження кліщів-демоцид.

На нашу думку, однією з вагомих причин, які призводять до невдач у лікуванні хворих на розацеа, особливо на ранніх стадіях, є недостатнє врахування вказаної вище патології під час розроблення тактики терапевтичних підходів, і насамперед непроведення антипаразитарної терапії, спрямованої на ерадикацію кліщів *D. folliculorum* і *D. brevis*. Враховуючи численні повідомлення про можливе значення кліщів-демоцид у патогенезі розацеа, потрібно удосконалювати лабораторну діагностику цих паразитів, а також розробляти і запроваджувати в практику новітні методи акарицидної терапії.

#### Лікування демоцидозу

Провідне місце в комплексному лікуванні демоцидозу відводиться місцевій антипаразитарній терапії, спрямованій на ерадикацію кліщів-демоцид (*D. folliculorum*, *D. brevis*).

Існує багато речовин, які згубно впливають на кліща, зокрема сірка, ртуть, гас, дьоготь, карболова кислота, сулема, хлороформ, йод та інші. Однак успішне застосування цих препаратів при демоцидозі тварин не завжди прийнятне у практиці лікування людей. Численні кліщі-демоциди достатньо глибоко проникають у шкіру, де не завжди на них можуть впливати акарицидні засоби. Гинуть поверхнево розміщені кліщі, а ті, що залишаються глибше в шкірі, можуть спричинити рецидиви захворювання. Окрім того, кліщі-демоциди можуть мігрувати з уражених ділянок на чисті ділянки шкіри.

Антипаразитарну терапію при демоцидозі проводять шляхом оброблення уражених ділянок шкіри 20% емульсією бензил-бензоату, 5—10% сірковою маззю, 2% іхтіол-резорциновою пастою, маззю Вількінсона, а також за методом Дем'яновича, який передбачає послідовне змазування уражених ділянок шкіри 60% розчином хлористоводневої кислоти (двічі з 10-хвилинною перервою), а через 10—15 хвилин — 6% розчином (4 рази з 5-хвилинною перервою) [3, 5].

В останнє десятиліття при демоцидозі місцево застосовують також лікарські препарати групи піретроїдів — синтетичних аналогів природних піретринів, відомих своєю інсектицидною та акарицидною дією. Піретрини впливають на нервову

систему кліщів — пригнічують приток іонів калію та натрію через мембрани їхніх нервових клітин, спричинюючи спочатку параліч, а потім загибель. До акарицидних засобів, які містять синтетичні аналоги природних піретринів, належать препарати «Ніттіфор», «Спрегаль» (аерозоль) та «Перметрин» (крем). Місцеве застосування цих препаратів протягом 18—20 днів дає змогу досягати достатньо високого антипаразитарного ефекту при демоцидозі [33, 40].

Враховуючи жирність та забрудненість шкіри обличчя, а також для відкриття вічок додаткових залоз шкіри перед застосуванням місцевих антипаразитарних засобів рекомендоване щоденне дворазове умивання водою з милом.

Питання доцільності перорального застосування препаратів метронідазолу ряду в комплексній терапії демоцидозу є дотепер доволі дискусійним та потребує подальшого вивчення. Зокрема, одні дослідники вказують на достатньо високу терапевтичну ефективність метронідазолу у лікуванні демоцидозу [24]. Інші ж автори на підставі результатів проведених експериментальних досліджень виявили, що навіть у досить високих концентраціях (1 мг/мл) метронідазол не знижує виживання *D. folliculorum* [127].

Вітчизняні автори повідомляють про доволі високу антипаразитарну дію щодо кліщів-демоцид протигельмінтного препарату широкого спектра дії «Ворміл» (альбендазол) [50]. За даними цих авторів, хворим на демоцидоз було призначено комплексне лікування: традиційну зовнішню терапію та препарат «Ворміл» per os по 400 мг 2 рази/добу 10 днів. Вказується, що у 48 (94,3%) пацієнтів з 52 не виявлено кліщів *D. folliculorum*.

Ефективність акарицидного ефекту визначається після завершення курсу антипаразитарної терапії шляхом мікроскопічного дослідження патологічного матеріалу, взятого у хворого з ділянок ураженої шкіри на обличчі.

У разі недостатньої ефективності зовнішньої (акарицидної) терапії хворим рекомендують призначати препарат системної дії «Роаккутан», який зменшує секрецію шкірного сала та об'єм сальних залоз і таким чином позбавляє кліщів-демоцид субстратів живлення [9].

Раціональний методологічний підхід до тактики лікування демоцидозу потребує також індивідуалізованого врахування клінічної форми захворювання у кожного конкретного хворого. Зокрема, при еритематозній формі демоцидозу перед застосуванням зовнішніх антипаразитарних засобів рекомендується проводити терапію, спрямовану на місцево звуження кровоносних судин. Для редукції гіперемії застосовують холодні примочки, зокрема 1—2% розчином борної кислоти або 1—2% розчином резорцину. При папульозній, пустульозній та комбінованій формах демоцидозу одночасно з місцевою антипаразитарною терапією доцільним є індивідуалізоване призначення одного з антибіотиків тетрациклінового або макролідного ряду. Після розсмоктування папульозної висипки та розрешення пустул рекомендуються лікарські засоби і мето-

ди, які сприяють нормалізації функціонального стану судин і сальних залоз шкіри: кріомасаж снігом вугільної кислоти, тушування рідким азотом, протирання обличчя 50% водним розчином бевунгіну, діатермокоагуляція окремих розширених кровоносних капілярів [5, 43].

Оскільки демодемоз нині вважають факторіальним захворюванням, у розвитку якого, крім інвазії та сенсibiliзації кліщами-демоцидами, важливу роль відіграють інші ендогенні та екзогенні чинники, автори рекомендують попередньо комплексне обстеження хворих на демодемоз з метою виявлення таких чинників, як вогнища хронічної інфекції, патології травного каналу, печінки, підшлункової залози, а також ендокринних та імунологічних порушень в організмі. Після відповідного обстеження одночасно з антипаразитарною терапією доцільною є терапевтична корекція виявлених супутніх захворювань та порушень [5, 34, 43, 87, 109].

Разом з тим запропоновані численні методи і засоби лікування доволі часто є не достатньо ефективними, що призводить до розвитку рецидивів та поглиблення тяжкості клінічного перебігу демодемозу. Це вказує на доцільність поглибленого дослідження патогенезу цієї хвороби, що сприятиме розробленню нових та удосконалених підходів до терапії дерматозу.

#### Перспективні напрями досліджень, спрямовані на підвищення ефективності лікування вугрової хвороби та акнеподібних дерматозів

Аналіз сучасних літературних даних щодо проблеми терапії вугрової хвороби (акне) та акнеподібних дерматозів (розацеа, демодемоз) вказує на пев-

ну подібність методологічних підходів до лікування, а також на ідентичність низки лікарських засобів та методів, що їх застосовують у комплексній терапії при різних клінічних формах цих дерматозів.

Розроблення тактики лікування пацієнтів з вугровою хворобою (акне) і акнеподібними дерматозами потребує подальшого вивчення та врахування комплексу чинників і механізмів їхнього розвитку, врахування особливостей клінічних форм цих захворювань, а також удосконалення алгоритмів диференційної діагностики. У відповідному аспекті особливої уваги потребують подальші дослідження та аналіз результатів частоти виявлення кліщів-демоцид і щільність їх розміщення у вогнищах ураження шкіри при вугровій хворобі та акнеподібних дерматозах, а також частоти виявлення патогенних мікроорганізмів, зокрема стафілококів, стрептококів, грибів, вірусів у ділянках запалення.

Крім того, у хворих на акне і акнеподібні дерматози жінок та чоловіків доцільним є комплексне дослідження патології травного каналу, рівнів статевих гормонів та клітинного і гуморального імунітету. Результати цих досліджень також потрібно обов'язково враховувати, розробляючи тактику комбінованої індивідуалізованої терапії хворих на акне та акнеподібні дерматози.

Таким чином, своєчасне визначення комплексу чинників і механізмів виникнення та розвитку вугрової хвороби (акне) й акнеподібних дерматозів (розацеа, демодемоз), а також удосконалення алгоритмів їхньої диференційної діагностики сприятиме підвищенню ефективності лікування, зокрема досягненню повного одужання у більшого відсотка пацієнтів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамович Л.С. Новый способ лікування інфекції *Helicobacter pylori* у пацієнтів з розацеазною хворобою та деякими видами системного і алергічного дерматозів // Тези доп. І (VIII) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Київ; 20—23 вересня, 2005 р.) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 161.
2. Агаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003.— 160 с.
3. Акбулатова Л.Х. О двух формах клеца демодекс фолликулорум гоминис и о демодемозе человека.— Труды Ленингр. ин-та усовершенствования врачей, 1970.— Вып. 74.— С. 54—66.
4. Андриева Л.Н., Меркулова С.А. Опыт сочетанного применения пилингов New Youth Perfect peel и геля Куриозин в лечении невоспалительных форм акне: Тез. науч. работ I Российского конгресса дерматовенерологов.— СПб, 2003.— Т. 1.— С. 161.
5. Антонов А.А., Шеварова В.Н., Иванова Г.Н., Кузнецова Т.С. Розацеа и демодемоз по данным кафедры дерматовенерологии ЦОЛИУВ за 5 лет.— В кн.: Новые косметические препараты и лечение заболеваний и косметических недостатков.— М., 1988.— С. 41—43.
6. Аравийская Е.А., Красносельских Г.В., Соколовский Е.В. Акне // Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция / Под ред. Е.В. Соколовского.— СПб: Сотис, 1998.— С. 68—110.

7. Аравийская Е.Р. Современная комплексная терапия акне и розацеа — задача специалиста: Тез. науч. раб. IX Всерос. съезда дерматовенерол.— М., 2005.— Т. 1.— С. 89.
8. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Наружная терапия акне: новые возможности и перспективы: Тез. науч. раб. I Рос. конгресса дерматовенерологов.— СПб, 2003.— Т. 1.— С. 162.
9. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2003.— 400 с.
10. Бабаянц Р.С., Ильинская А.В., Громова С.А. и др. Метронидазол в терапии розацеа и периорального дерматита // Вестн. дерматол. и венерол.— 1983.— № 1.— С. 13—15.
11. Батыршина С.В., Гордеева А.М., Булгакова Д.Р., Богданова М.А. Скинорен гель в терапии угревой болезни и розацеа: Тез. науч. раб. IX Всерос. съезда дерматовенерол.— М., 2005.— Т. 1.— С. 89.
12. Богунов И.М. Криотерапия в комплексном лечении обыкновенных и розовых угрей // Вестн. дерматол.— 1995.— № 3.— С. 44—45.
13. Бурова С.А., Макова Г.Н. Актинолизат в комплексном лечении угревой болезни // Тез. науч. раб. I Российский конгресс дерматовенерологов.— СПб, 2003.— Т. 1.— С. 164.
14. Гашинов Ю.С., Гашинова Е.Ю., Харитонов Е.Г., Андриева Д.А. Применение «Далацина Т» в комплексном лечении угревой сыпи // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2000.— № 2 (3).— С. 223—224.
15. Гомболевская С.А. Гиперадрогенная дерматопатия при синдроме поликистозных яичников: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1997.— 21 с.

16. Гончарова П.А. Опыт применения лазерной дермаабразии в лечении рубцов постакне // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2001.— № 2—3 (4).— С. 170—172.

17. Гулей Л.О. Сучасні уявлення про етіопатогенез вугрової хвороби // Буковинський мед. вісник.— 2006.— Т. 10, № 1.— С. 98—105.

18. Громова С.А., Владимиров В.В., Курьянова О.Н. Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, E у больных периоральным дерматитом и розацеа: Тез. докл. VI Всерос. съезда дерматол. и венерол.— 1989.— Ч. 2.— С. 369—370.

19. Дашкова Н.А., Логачев М.Ф. Клинико-лабораторные показатели рецидивов вульгарных угрей, коррекция этих состояний // Вест. дерматол. и венерол.— 2006.— № 5.— С. 73—77.

20. Дворянкова Е.В., Потекаев Н.Н., Горячкина М.В. и др. Психосоциальные аспекты угревой болезни у женщин с синдромом гиперандрогении // Клин. дерматол. и венерол.— 2007.— № 3.— С. 47—50.

21. Должикова Э.М., Горбунова И.С. 20-летний опыт лечения угревой болезни в отделении детской дерматологии «Института красоты»: Матер. всерос. научн.-практ. конф. «Возрастные аспекты дерматологии, венерологии и косметологии».— М.: РМАПО, 2000.— С. 11—12.

22. Забненкова О.В. Патогенетическое обоснование местного лечения вульгарных угрей // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 2.— С. 43—46.

23. Задорожный Б.А. Криотерапия в дерматологии.— К., 1985.— № 2.— С. 56—61.

24. Игошин Ю.Г., Егоров Н.А. О патогенезе и лечении шаровидных угрей // Вестн. дерматол. и венерол.— 1983.— № 9.— С. 50—52.

25. Исанбаев Р.И., Рашидходжаев Д.Ю., Парвизи С.И. Опыт применения Далацин 2% крема при лечении вульгарных угрей: Сб. научн. трудов V съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан.— Ташкент, 2008.— С. 60.

26. Иринчин Г.В. Оптимізація профілактично-реабілітаційних заходів при лікуванні хворих на вугрову хворобу // Журн. дерматовенерол., косметол. ім. М.О. Торсуєва.— 2003.— № 1—2 (6).— С. 13—17.

27. Калюжна Л.Д., Шармазан С.И., Копаниця О.М. Лікування вульгарних вугрів: Методичні рекомендації.— К., 2002.— 32 с.

28. Калюжная Л.Д., Шухтин В.В. Современный взгляд на роль половых гормонов у больных мужчин с угревой болезнью // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2004.— № 1—2 (7).— С. 214—215.

29. Качук М.В., Музыченко А.П. Угревая болезнь // Матер. IV съезда дерматовенерологов Республики Беларусь.— Минск, 2001.— С. 248—251.

30. Кирпичева Н.В. Скин-кап в терапии розовых угрей, осложненных демодекозом // Патогенез, диагностика, терапия и профилактика инфекций, передаваемых половым путем, и кожных болезней: Матер. пленума Белорусского научн. мед. общества врачей дерматол. и венерол.— Минск, 2000.— С. 165—167.

31. Ковалёв В.М., Верба Я.И. Новый аэрозольный препарат «Скин-Кап» в комплексной терапии розацеа: Тез. докл. VII съезда дерматол. и венерол.— Казань, 1996.— Ч. 1.— С. 138—139.

32. Коган Б.Г., Степаненко В.И. Поражения імунного статусу організму хворих на розацеа, демодекоз і періоральний дерматит, з урахуванням патогенетичного значення інвазії шкіри кліщами демодамидами // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1 (16).— С. 33—39.

33. Коган Б.Г., Степаненко В.И. Стан судинного тонуусу, показники системи гомеостазу та імунного статусу організму хворих на розацеа, демодекоз і дерматит періоральний // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— К., 2005.— № 2 (17).— С. 20—25.

34. Коган Б.Г., Степаненко В.И. Раціональна комплексна терапія розацеа, демодекозу і дерматиту періорального з

урахуванням етіопатогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— К., 2006.— № 1 (20).— С. 14—28.

35. Козин В.М. Наружная фармакотерапия дерматозов.— Минск, 1997.— С. 59—63.

36. Кокорина В.Ф., Каухова А.А. Поликистоз яичников (методические рекомендации).— М., 2001.— 26 с.

37. Колесниченко С.А. Комплексная этиопатогенетическая терапия больных акне с учетом показателей липидного обмена и уровня цинка в сыворотке крови: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2000.— 18 с.

38. Корнева Л.В., Махнева Н.В., Базовая Д.А. Роаккутан в случае сочетанной патологии acne vulgaris и acne rosacea: Тез. научн. раб. IX Всерос. съезда дерматовенерол.— М., 2005.— Т. 1.— С. 94.

39. Котова Н.В. Комплексное лечение ювенильных акне с использованием лейкинферона: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1999.— 17 с.

40. Кубанова А.А., Скрипкин Ю.К., Фегоров С.М., Тимошин Г.Г. Спрегаль в терапии больных розовыми угрями и демодекозом: Матер. научн.-практ. конф. «Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем, и болезней кожи».— М., 1997.— С. 49—50.

41. Кугрина М.И. Азелаиновая кислота (скинорен) в терапии розацеа // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1.— С. 24—26.

42. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. и др. Опыт использования нового препарата азелаиновой кислоты — геля скинорен в терапии угревых сыпей // Клин. дерматол. и венерол.— 2005.— № 4.— С. 31—36.

43. Кусая Н.В., Юцковская Я.А., Метляева Н.Б., Маслова Е.В. Диагностика и лечение больных первичным и вторичным демодекозом: Тез. науч. работ IX Всерос. съезда дерматовенерол.— М., 2005.— Т. 1.— С. 81.

44. Лавриненко В.Н. Антибиотики в терапии угревой болезни // Матер. IV съезда дерматовенерол. Республики Беларусь.— Минск, 2001.— С. 160—162.

45. Липус И.В. Опыт лечения угревой болезни роаккутаном в сочетании со скинореном // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 2 (10).— С. 76—79.

46. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблемы и решение // Consilium medicum.— 2002.— Vol. 4, № 5.— С. 217—223.

47. Масюкова С.А., Бекмагомаева З.С., Разумова С.А. и др. Вакциноterapia больных тяжелыми формами акне: Матер. Всерос. научн.-практ. конф. «Возрастные аспекты дерматол., венерол. и косметол.».— М., 2000.— С. 53—54.

48. Молочков В.А., Романенко Г.Ф., Кряжева С.С., Жигульцова Т.И. Роаккутан в комплексном лечении флегмонных и конглобатных угрей // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2000.— № 1.— С. 51—53.

49. Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А., Львов А.Н. Психосоциальные расстройства у пациентов, страдающих акне // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2003.— № 4.— С. 45—52.

50. Мужичук В.В., Бродская О.М., Агапова И.Р. Опыт использования «Вормила» в лечении демодекоза: Тези доп. I (VIII) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Київ; 20—23 вересня 2005 р.) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 158.

51. Новоселова Е.Г., Агульский О.И. // Матер. научн.-практ. конф. с международным участием «Природные минералы и косметика».— Новосибирск, 2000.— С. 40—42.

52. Огурцова А.Н., Маштакова И.А., Тацкая Л.С., Солошенко Э.Н. Роль иммунного статусу в патогенезе угревой болезни // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2004.— № 1—2 (7).— С. 215.

53. Папий Н.А. Медицинская косметика: Практ. пособ. для врачей.— Минск, 1999.— 192 с.

54. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Скинорен гель в терапии и профилактике акне // Клин. дерматол. и венерол.— 2007.— № 4.— С. 40—43.

55. Петросян Э.А., Петросян В.А. Лечение розовых угрей, осложненных демодекозом, кровью, экстракорпорально модифицированной гипохлоритом натрия // Вестн. дерматол.— 1996.— № 2.— С. 42—44.
56. Половко Н.П., Ткаченко С.Г. Рациональні підходи до лікування вугрової хвороби // Дерматол. та венерол.— 2004.— 3 (25).— С. 65—68.
57. Потекаев Н.Н. Розацеа, этиология, клиника, терапия.— М., 2000.— 143 с.
58. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Львов А.Н. Кортикостероидные гормоны в терапии тяжелых форм угрей // Матер. научн.-практ. конф. «Вопр. дерматол. и косметол.»— М., 1998.— С. 119.
59. Проценко Т. В., Каплан А.В. Инновационные подходы к наружной терапии обыкновенного акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 2 (25).— С. 12—14.
60. Проценко Т.В., Корчак И.В., Проценко О.А., Стинская Я.Б. Юнидокс солидаб в комплексном лечении больных угревой болезнью // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2 (17).— С. 51—56.
61. Рудых Н.М. Состояние взаимоотношений гипофизонады у женщин, больных вульгарными угрями // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 1998.— № 5.— С. 52—54.
62. Рыжкова Е.И., Лягушкина М.П. Комплексная терапия больных розацеа // Вестн. дерматол. и венерол.— 1978.— № 6.— С. 16—22.
63. Рыжкова Е.И. Физические методы лечения некоторых косметических недостатков лица: Сб. науч. тр. «Современные методы диагностики и терапии дерматозов».— М., 1984.— С. 88—94.
64. Самгин М.А., Монахов С.А. Комплексный подход к местной терапии акне с применением средств лечебной косметики эксфолиак // Клин. дерматол. и венерол.— 2005.— № 3.— С. 75—77.
65. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи // Вестн. дерматол. и венерол.— 2003.— № 2.— С. 31—38.
66. Самцов А.В., Шимановский Н.Л. Новые возможности в лечении угревой болезни с помощью скинорена // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 1999.— № 3.— С. 64—66.
67. Сафарова Г.Г. Комплексное лечение вульгарных угрей с учетом патогенетических механизмов формирования резистентности к антибиотикотерапии и влияние на процесс салоотделения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1998.— 23 с.
68. Сенишин Н.Ю. Порівняння клінічної ефективності лікування рожевих вугрів «Мератином» з традиційними методами: Тези доповідей I (VIII) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Київ; 20—23 вересня 2005 р.) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 160.
69. Сигорова И.Л. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Матер. пленума Белорусского мед. общества врачей-дерматологов и венерологов.— Минск, 2000.— С. 181—184.
70. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А. Скинорен в терапии угревой болезни // Вестн. дерматол. и венерол.— 1993.— № 6.— С. 13—17.
71. Сницаренко О.В. Патогенетическое обоснование применения ингибиторов протеиназ в комплексном лечении розацеа // Врач. дело.— 1986.— № 2.— С. 90—93.
72. Соколовский Е.В., Красносельских Г.В., Аравийская Е.А. Лечение акне // Новости фармакотер.— 1998.— № 5-6.— С. 87—96.
73. Суворова К.Н., Гомболевская С.Л., Камарина М.В. Гиперандрогенные акне у женщин.— Новосибирск: Экор, 2000.— 124 с.
74. Суворова К.Н., Котова Н.В. Акне // Новый мед. журн.— 1997.— № 3.— С. 7—9.
75. Тлиш М.М. Применение геля «Телекс-акне» для наружной терапии угревой болезни: Матер. науч.-практ. конф. «Современные методы лечения в дерматовенерол.»— Казань, 2001.— С. 79—80.
76. Феготов В.П., Горбунцов В.В., Соболев Н.В. Споралг в комплексной терапии больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом кожи // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2005.— № 3—4 (8).— С. 40—43.
77. Хамаганова И.В. Наружное применение кляина в комплексном лечении розацеа // Вестн. дерматол.— 1992.— № 5.— С. 36—38.
78. Цепколенко В.А., Маврова Д.И. Современные подходы к патогенезу и лечению угревой болезни // Дерматол. та венерол.— 2007.— № 4 (38).— С. 41—44.
79. Тиберал в лечении больных розацеа: Тез. докл. науч.-практ. конф. «Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем, и болезней кожи».— М., 1997.— № 3.— С. 113—114.
80. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В. Эглония в патологической терапии розацеа // Вестн. дерматол. и венерол.— 1995.— № 5.— С. 40—43.
81. Шармазан С.И. Комплексное лечение больных розацеа женщин климактерического периода с применением заместительной гормональной терапии // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2000.— № 2 (3).— С. 57—62.
82. Шахмейстер И.Я., Машилкайсон Л.А. «Диане» в терапии гирсутизма, угревой сыпи и себореи // Вестн. дерматол. и венерол.— 1993.— № 6.— С. 11—12.
83. Шахнес И.Е., Крепкер Я.Б. Опыт лечения розацеа и периорального дерматита трихополом // Вестн. дерматол.— 1985.— № 3.— С. 55—57.
84. Шишкова М.В. Опыт применения антиандрогенного препарата логест в терапии угревой болезни // Актуальные пробл. дерматол. и венерол.— М.: ЦНИКВИ, 2000.— С. 77.
85. Шухтин В.В. Уровень половых гормонов у мужчин, больных угревой болезнью // Дерматол. Косметол. Сексопатол.— 2004.— № 3-4 (7).— С. 65—68.
86. Aizava H., Niimura M. Oral spinolactone therapy in male patients with rosacea // J. Dermatol.— 1992.— Vol. 19, N 5.— P. 293—299.
87. Akilov O.E. Mumcuogly K.V. Immune response in demodicosis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2004.— Vol. 18.— P. 440—444.
88. Aron-Brunetier R. La rosacea du visage. Diagnostic, physiopathologie et traitement // Presse Med.— 1958.— Vol. 66.— P. 1151—1154.
89. Barnhorst D.A. Jr., Foster J.A., Chern K.C., Meisler Dm. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea // Ophthalmology.— 1996.— Vol. 103, N 11.— P. 1880—1883.
90. Basta-Juzbazik A., Dobric I. The effect of local administration of corticosteroids on the course and therapy of rosacea // Lijes Vjesn.— 1989.— Vol. 113, N 3.— P. 89—93.
91. Borgman R.J. Development of an orphan drug by a start-up company. MetroGel for rosacea // Int. J. Technol. Assess. Health Care.— 1992.— Vol. 8, N 4.— P. 566—572.
92. Cargnello J. Acne: whats new? // Dermatology.— 1996.— Vol. 165.— P. 153—158.
93. Carmichael A.J., Marks R., Graupe K. et al. Topical acetic acid in the treatment of rosacea // J. Dermatol. Treat.— 1993.— Vol. 4.— P. 19—22.
94. Clark D.P., Hanke C. Electrosurgical treatment of rhinophyma // J. Am. Acad. Dermatol.— 1990.— Vol. 22.— P. 831—837.
95. Cunliffe W., van der Kerkhof P., Caputo R. et al. Poacutane treatment guidelines: results of an international survey // Dermatology.— 1989.— Vol. 194.— P. 351—357.
96. Dahl M.V., Jarratt M., Kaplan D. et al. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 45.— P. 723—730.
97. Dorning H.F., Ilgner M. Externtherapie der Rosacea mit Imidazolderivaten // Z. Hautkr.— 1983.— N 58.— S. 141—155.

98. Dreno B. Cosmetics in accompaniment of acne treatments // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2001.— Vol. 15, suppl. 1.2.— P. 90.
99. Eady E.A. Bacterial Resistance in Acne // Dermatology.— 1988.— Vol. 196.— P. 59—66.
100. Elewski B.E., Fleischer A.B., Pariser D. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0,75% metronidazole gel the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial // Arch. Dermatol.— 2003.— Vol. 139.— N 11.— P. 1444—1450.
101. Elson M. Differential effects of glycolic acid and tretinoin in acne vulgaris // Cosmetol. Dermatol.— 1992.— Vol. 5.— P. 28—32.
102. Ertl G.A., Levine N., Kligman A.M. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea // Arch. Dermatol.— 1994.— Vol. 130, N 3.— P. 319—342.
103. Espane E., Guillaume J.C., Archimbaud A. et al. Double-blind study versus excipient of 0,75% metronidazole gel in the treatment of rosacea // Ann. Dermatol. Venereol.— 1993.— Vol. 120, N 2.— P. 129—133.
104. Forton F., Seyes B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin surface biopsy // Br. J. Dermatol.— 1993.— Vol. 128 (6).— P. 650—658.
105. Gedik G.K., Karaduman A., Sivri B., Caner B. Has Helicobacter pylori eradication therapy any effect on severity of rosacea symptoms? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2005.— Vol. 19, N 3.— P. 398.
106. Goulden V., Layton A., Cunliffe W. Current indication for isotretinoin as a treatment for acne vulgaris // Dermatology.— 1995.— Vol. 190.— P. 284—287.
107. Grove D.I., Mahmoud A.A., Warren K.S. Suppression of cell-mediated immunity by Metronidazole // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1977.— N 54.— P. 422—427.
108. Gurer M.A., Erel A., Erbas D. et al. The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea // Int. J. Dermatol.— 2002.— Vol. 41.— P. 768—770.
109. Hellerich U., Metzelder M. Incidence of scalp involvement by Demodex folliculorum Simon ectoparasites in a pathologic-anatomic and forensic medicine autopsy sample (in German) // Arch. Kriminol.— 1994.— Vol. 194.— P. 111—118.
110. Hoting E., Paul E., Prewig G. Treatments of rosacea with isotretinoin // Int. J. Dermatol.— 1986.— N 25.— P. 660—663.
111. Ibrulj-Prohic D. Postoperative treatment as an important factor in the prevention of adverse effects after dermalabrasion of acne scars // Med. Arh.— 1989.— Vol. 43.— N 1.— P. 23—26.
112. Irvine C., Kumar P., Marks R. Isotretinoin in the treatment of rosacea and rhinophyma. In: Acne and related disorders / Ed. Marks R., Plewig G.— London: Dunitz, 1989.— P. 301—305.
113. Ivy S., Mackall C., Gore L. Demodicosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: an opportunistic infection occurring with immunosuppression // J. Pediatr.— 1995.— Vol. 127.— P. 751—754.
114. Jansen T., Plewig G. Acne // Pädiatrische Dermatologie.— Berlin: Springer.— 1999.— S. 703—718.
115. Jorizzo J.L., Lebwohl, Tobey R. The efficacy of metronidazole 1% cream once daily compared with metronidazole 1% cream twice daily and their vehicles in rosacea: a double-blind clinical trial // J. Am. Acad. Dermatol.— 1998.— Vol. 39.— P. 502—504.
116. Kopera L. CO<sub>2</sub> laser treatment of rhinophyma // Hautarzt.— 1992.— Vol. 43, N 5.— P. 298—306.
117. Landaw K. Dispelling myths about acne // Postgraduate Medicine.— 1997.— Vol. 102, N 2.— P. 1—11.
118. Laughlin S.A., Dudley D. Laser therapy in the management of rosacea // J. Cutan. Med. Surg.— 2003.— Vol. 2 (suppl. 4).— P. 24—29.
119. Leuden J.J. Retractory acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2001.— Vol. 15, suppl. 1.2.— P. 26.
120. Leuden J.J. Treatment of acne vulgaris // N. T. J. Med.— 1997.— Vol. 336, N 16.— P. 1156—1162.
121. Litt J.Z. Steroid-induced rosacea // Am. Fam. Physician.— 1993.— Vol. 48, N 1.— P. 67—71.
122. Lloyd K.M. Surgical correction of rhinophyma // Arch. Dermatol.— 1990.— Vol. 126, N 6.— P. 721—723.
123. Lowe N.J., Henderson T., Millican L.E. et al. Topical metronidazole for severe and recalcitrant rosacea: a prospective open trial // Cutis.— 1989.— Vol. 43, N 3.— P. 283—288.
124. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0,76% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea // J. Am. Acad. Dermatol.— 1999.— Vol. 40.— P. 961—965.
125. Mandy S.H. Dermabrasion // Semin. Cutan. Med. Surg.— 1996.— Vol. 15, N 3.— P. 162—169.
126. Melnik D.C., Kinner T., Plewig G. Influence of oral isotretinoin treatment on the composition of comedonal lipids. Implications for comedogenesis in acne vulgaris // Arch. Dermatol. Res.— 1988.— Vol. 280.— P. 97—102.
127. Persi A., Rebora A. Metronidazole and Demodex folliculorum // Acta Dermatol. Venereol.— 1981.— Vol. 61.— P. 182—183.
128. Plewig G., Jansen T., Kligman A.M. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? // Arch. Dermatol.— 1992.— Vol. 128, N 12.— P. 1611—1617.
129. Plewig G., Albecht G., Ytzn B. et al. Systematische Behandlung mit Isotretinoin/Aktueller Stand // Yurazzt.— 1997.— N 48.— S. 881—885.
130. Plewig G., Jansen T., Kligman A.M. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? // Arch. Dermatol.— 1994.— Vol. 128, N 12.— P. 1611—1617.
131. Plewig G. Novel acne cases // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2001.— Vol. 15, suppl. 2.— P. 101—103.
132. Quarterman M.J., Johnson D.W., Abele D.C. et al. Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline // Arch. Dermatol.— 1997.— Vol. 133, N 1.— P. 89—90.
133. Ronner V., Suster S., Shmuel Y. et al. Development of epidermal cysts following chronic dermalabrasion // Int. J. Dermatol.— 1987.— Vol. 26, N 7.— P. 465—466.
134. Saraf S., Belgi A., Williams R. Clarithromycin, an effective treatment for rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2005.— Vol. 19, suppl. 2.— P. 145.
135. Seal D.V., Wright P., Ficker L. et al. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea // Br. J. Ophthalmol.— 1995.— Vol. 79, N 1.— P. 42—45.
136. Shalita A. New and optimum ways of using physical treatment // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2001.— Vol. 15, suppl. 1.2.— P. 17.
137. Shultz H. Systemische Minjcyclintherapie der Rosacea/Fallstudie aus der Praxis // Akt. Dermatol.— 1986.— N 12.— S. 143—145.
138. Signore R.J. A pilot study of 5 hrsent permethrin cream versus 75 hrsent metronidazole gel in acne rosacea // Cutis.— 1995.— Vol. 56, N 3.— P. 177—179.
139. Torresani C., Pavesi A., Manara G. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea // Int. J. Dermatol.— 1997.— Vol. 36.— P. 942—946.
140. Triboutot D., Thieroff-Ekerdt R., Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 48.— P. 836—845.
141. Turjanmaa K., Reunala T. Isotretinoin treatment of rosacea // Acta. Derm. Venereol. (Stockh.).— 1987.— N 67.— P. 89—91.
142. Utas S., Ozbakir O., Turasan A. et al. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea // J. Am. Acad. Dermatol.— 1999.— Vol. 40.— P. 433—435.
143. Webster G. Inflammation in acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 1995.— Vol. 33.— P. 247—253.

144. *Weist L.* Chemical peeling // Fortschzifte der praktischen Dermatologie und Venerologie.— Berlin: Springer, 1999.— Bd. 16.— S. 465—471.

145. *Wells K., Brodell R.* Topical corticosteroid addiction. A cause of perioral dermatitis // Postgrad. Med.— 1993.— Vol. 93, N 5.— P. 225—230.

146. *Wiener D.R.* Rhinophyma // Clin. Plast. Surg.— 1987.— Vol. 14.— P. 357—365.

147. *Wilkin J.K.* Rosacea; pathophysiology and treatments // Arch. Dermatol.— 1994.— P. 359—362.

148. *Winkelman W., Gratton D.* Topical antibacterials // Clin. Dermatol.— 1989.— Vol. 7.— P. 156—162.

**СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ (АКНЕ) И АКНЕПОДОБНЫХ ДЕРМАТОЗАХ (РОЗАЦЕА, ДЕМОДИКОЗ) И РАЦИОНАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПОВЫШЕНИЮ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

**А.В. Клименко, В.И. Степаненко**

В статье представлены обзор и анализ современных методов лечения различных клинических форм угревой болезни, розацеа и демодекоза. С учетом ряда подобных и взаимосвязанных факторов, значимых в возникновении угревой болезни, розацеа и демодекоза, а также определенного сходства локализации воспалительного процесса и клинической картины при этих дерматозах определены перспективные направления дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности их лечения.

**MODERN THERAPY OF DIFFERENT CLINICAL FORM OF ACNE DISEASES AND ACNE-DERMADOSIS (ACNE ROSACEA, DEMODICOSIS), RATIONAL DIAGNOSTIC AND THERAPY ARRANGEMENTS FOCUSED ON INCREASING OF THEIR TREATMENT EFFECTIVENESS**

**A.V. Klymenko, V.I. Stepanenko**

Analysis of the modern methods of acne diseases, acne rosacea, demodicosis and treatment of their various clinical forms presented in the article. Taking into consideration the availability of the variety of similar and interdependent factors which cause the appearance of the acne diseases, acne rosacea and demodicosis, and also definite similarities in localization of inflammatory process and clinical presentation, the perspective trends further research directed at effective treatment are being determined by these dermatoses.

**ОГОЛОШЕННЯ**

*Шановні колеги!*

У травні 2009 року у Празі (Чехія) відбудеться 10-й Міжнародний конгрес дерматологів. Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів отримала пропозицію організувати власне засідання у межах конгресу.

Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів та косметологів пропонує своїм членам взяти участь у цьому засіданні з усними доповідями. Для включення до програми доповідач повинен зареєструватися як учасник конгресу. Свої заявки щодо участі та тези доповідей просимо надсилати до 25 жовтня за електронною адресою: [postdocderm@gmail.com](mailto:postdocderm@gmail.com).

*З повагою*

*Президент Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів  
професор В.Г. Коляденко*

УДК 616.5:159.9

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПСИХІЧНИМИ СТАНАМИ ТА ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШКІРИ З ПОЗИЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ДІАГНОЗУ

*Н.В. Коляченко*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Ключові слова:** психічні стани, захворювання шкіри, функціональний діагноз.

Серед порушень психічного здоров'я однією з найбільших проблем сьогодні є невротичні, пов'язані зі стресом, і соматоформні розлади [1, 9]. Тому вивчення чинників, що впливають на формування цих розладів, є важливим медико-соціальним завданням. Сучасний розвиток психосоматичного напрямку в медицині свідчить про усвідомлення лікарями незаперечного взаємозв'язку між соматичним здоров'ям і психічним станом людини [9]. Останніми роками накопичено багато даних про взаємовплив імунної відповіді при стресі та деяких психічних захворюваннях, про роль особистісних чинників у виникненні та розвитку певних соматичних хвороб. У науковій літературі повідомляється про кореляцію між високими показниками нейротизму й особистісної тривожності та ознаками патології органів і систем організму, а також із показниками психологічних розладів, що виявляються під час первинного обстеження пацієнтів [1, 3, 5, 9].

Перебіг фізіологічних процесів в організмі людини зумовлюється її біопсихосоціальною сутністю [4]. Психосоматичні співвідношення є патогенетичною основою хронізації патологічних відхилень, пов'язаних із генетичними, психологічними, соціальними та природними чинниками ризику [1]. Отже, в процесі діагностики та лікування потрібно враховувати особливості наявного зв'язку та взаємозумовленості психологічних, психофізіологічних і соматичних показників здоров'я [9].

Такий інтегративний підхід до хворого з урахуванням усіх параметрів його життєдіяльності забезпечує функціональний діагноз у психіатрії, запроваджений Т.А. Гейсром і Д.Є. Мелеховим [8]. Функціональний діагноз складається з нозологічної, психологічної та соціальної частин. Лікаря в реабілітаційному підході до хворого важливо знати не лише назву хвороби (нозологічний та синдромологічний діагнози), а й те, в кого (в якій особистості) і в якій середовищі (соціальному мікросередовищі) вона виникає [7, 8, 9]. Функціональний діагноз дає змогу враховувати не тільки об'єктивні ознаки захворювання, а й «внутрішню картину хвороби», психологічне переживання пацієнтом соматичного страждання. Це допомагає забезпечити лікування «не хвороби, а хворого», адресуючи до його особистості, сприяти підвищенню адаптаційної спроможності й активізації захисних сил ор-

ганізму і таким чином досягти позитивніших результатів терапевтичного процесу [7].

З огляду на актуальність проблеми вивчення взаємозв'язків між психічним та фізичним здоров'ям було проведено рандомізовані дослідження дітей віком 3—15 років. Результати продемонстрували цікаві кореляції між окремими соматичними захворюваннями та психічним здоров'ям і психологічними особливостями обстежених пацієнтів.

Мета роботи — з'ясувати взаємовплив порушень психічного здоров'я з іншими параметрами функціонального діагнозу.

### Матеріали та методи дослідження

Соматичний статус дітей визначали на основі аналізу даних медичних карток, історій хвороби, експертних оцінок лікарів-педіатрів. Дослідження параметрів фізичного здоров'я давало змогу не тільки встановити ті чи інші хвороби або донозологічні відхилення, порушення фізичного розвитку дитини, а й виявити соматогенні чи психосоматичні захворювання, що відповідали діагностичній рубриці F4 МКХ-10. Метод експериментально-психологічного обстеження використано нами для оцінки стану вищих психічних функцій, емоційного стану і особистісних особливостей дітей на момент дослідження. Інформація, отримана в результаті психологічного обстеження, мала значення для вирішення питань лікування (медикаментозного та психотерапевтичного), реабілітації, соціальних проблем (навчання, взаємовідносин у сім'ї, школі), вирішення експертних питань, допомагала виявити стани перед хворобою, впливаючи на визначення відповідності обстеженого основній або контрольній групі. Експериментально-психологічне обстеження проведено з метою диференціальної діагностики, оцінювання динаміки стану пацієнта у процесі лікувально-реабілітаційних заходів, збережених психічних функцій і спроможності до навчання, особистісних особливостей і соціального функціонування, а також виявлення і топічної діагностики мозкового ураження. Це сприяло уточненню діагнозу та оцінці результатів медико-соціальної реабілітації. У нашому дослідженні використано переважно проєктивні малюнкові тести («автопортрет», «будиночок — дерево — людина», «малюнок сім'ї» тощо). За допомогою проєктивних малюнкових тестів відкривалася інформація, зокре-

ма, щодо «внутрішньої картини хвороби», самооцінки дитини, її психічного стану [7]. За допомогою статистичного методу виконано розрахунки відношення шансів та відносний ризик виникнення порушень психічного здоров'я у дітей залежно від чинників фізичного здоров'я [6].

### Результати та їхнє обговорення

Узагальнені результати визначення взаємозв'язку параметрів фізичного здоров'я з виникненням порушень психічного здоров'я у дітей, оцінку відповідного ризику представлено в табл. 1, 2.

При захворюваннях шкіри у дітей обчислене відношення шансів розвитку психічних захворювань, що дорівнює 3,15 при критерії  $\chi^2 = 8,34$ , виявилось майже таким самим, як і при черепно-мозкових травмах (відношення шансів дорівнює 3,16 при критерії  $\chi^2 = 9,05$ ). На нашу думку, взаємозв'язок між шкірними та психічними захворюваннями пов'язаний зі спільним еволюційним походженням шкіри та нервової системи та може свідчити про

набуту споріднену уразливість шкіри та психіки, спричинену певними шкідливими впливами на відповідних етапах ембріогенезу. Про такий взаємозв'язок може свідчити клінічний випадок (1987 р., відділення № 4 КМКПЛ № 1), коли вилікувана від гострого психотичного розладу пацієнтка водночас позбулася псоріазу, від якого страждала багато років. Для лікування застосовували інсулін, що, вірогідно, завдало комплексного нормалізувального впливу на обмін речовин і сприяло відновленню як психічного, так і фізичного здоров'я завдяки дії на еволюційно споріднені органи та системи організму, що зовні виявилось у зникненні шкірних елементів псоріазу. Таким чином, взаємозв'язок між шкірою та нервовою системою варто враховувати під час діагностики, в лікуванні та профілактиці психічних хвороб, особливо у дітей. Вірогідно, що вікові особливості дитячого віку певним чином позначаються на цьому зв'язку. Це питання може мати важливе значення для розуміння як патології психіки, так і деяких виявів дерматозів, і тому пот-

Таблиця 1. Відношення шансів та відносний ризик виникнення порушень психічного здоров'я у дітей залежно від впливу чинників фізичного здоров'я (95% довірчий інтервал)

№ з/п	Чинник	Відношення шансів	Відносний ризик
1	Спадкові захворювання психічні	13,96 [4,89—42,88]	12,60 [4,81—32,98]
2	Епісіндром	13,84 [6,47—30,34]	11,40 [5,79—22,46]
3	Неврологічні захворювання	10,61 [7,21—15,63]	4,65 [3,69—5,86]
4	Генетичні захворювання	9,67 [5,20—18,16]	7,76 [4,54—13,28]
5	ЛОР-захворювання	8,06 [4,91—13,26]	5,90 [3,95—8,82]
6	Захворювання опорно-рухового апарату	7,13 [4,57—11,15]	4,95 [3,82—6,98]
7	Спадкові захворювання соматичні	7,00 [3,29—15,11]	6,25 [3,20—12,21]
8	Пологові травми	6,26 [4,31—9,11]	3,55 [2,80—4,50]
9	Пренатальні шкідливості	5,42 [3,53—8,35]	3,94 [2,84—5,47]
10	Оперативне втручання	6,25 [3,06—12,92]	5,57 [2,97—10,46]
11	Нейроінфекції	4,94 [1,97—12,59]	4,67 [2,05—10,62]
12	Бронхолегеневі захворювання	4,91 [2,33—10,42]	4,50 [2,33—8,68]
13	Порушення імунітету	4,14 [4,91—13,26]	5,90 [3,95—8,82]
14	Захворювання видільної системи	4,10 [1,65—10,26]	3,90 [1,74—8,76]
15	Ендокринна патологія	4,10 [1,65—10,26]	3,90 [1,74—8,76]
16	Дитячі інфекції	3,41 [1,76—6,62]	3,14 [1,77—5,59]
17	Черепно-мозкова травма	3,16 [1,43—6,98]	3,00 [1,49—6,03]
18	Захворювання шкіри	3,15 [1,39—10,26]	3,90 [1,74—8,76]
19	Гастроентерологічні захворювання (ДКЛ № 9)	2,79 [1,93—4,04]	2,11 [1,65—2,70]
20	Травми	2,67 [1,14—6,25]	2,57 [1,21—5,47]
21	Захворювання очей	2,34 [1,36—4,03]	2,15 [1,36—3,41]
22	Туберкульоз	2,17 [0,59—7,71]	2,14 [0,69—6,68]
23	Гематологічні захворювання	2,06 [0,92—4,61]	2,00 [0,98—4,08]
24	Захворювання серцево-судинної системи	1,52 [0,50—4,41]	1,50 [0,57—3,94]
25	Гастроентерологічні захворювання	1,10 [0,72—1,69]	1,08 [0,78—1,51]

Таблиця 2. Оцінка вірогідності розрахунків ризику виникнення порушень психічного здоров'я у дітей залежно від впливу чинників фізичного здоров'я

№ з/п	Чинник	Відношення шансів	Q	$\chi^2$ (число ступенів свободи = 1; критичне значення $\chi^2 = 3,84$ )
1	Спадкові захворювання психічні	13,96	0,87	41,56
2	Епісіндром	13,84	0,87	76,86
3	Неврологічні захворювання	10,61	0,83	184,45
4	Генетичні захворювання	9,67	0,81	75,54
5	ЛОР-захворювання	8,06	0,78	92,11
6	Захворювання опорно-рухового апарату	7,13	0,75	96,24
7	Спадкові захворювання соматичні	7,00	0,75	35,15
8	Пологові травми	6,26	0,72	111,36
9	Пренатальні шкідливості	5,42	0,69	72,58
10	Оперативне втручання	6,25	0,72	33,72
11	Нейроінфекції	4,94	0,66	14,34
12	Бронхолегеневі захворювання	4,91	0,66	22,00
13	Порушення імунітету	4,14	0,61	15,67
14	Захворювання видільної системи	4,10	0,61	10,88
15	Ендокринна патологія	4,10	0,61	10,88
16	Дитячі інфекції	3,41	0,55	15,15
17	Черепно-мозкова травма	3,16	0,52	9,05
18	Захворювання шкіри	3,15	0,52	8,34
19	Гастроентерологічні захворювання (ДКЛ № 9)	2,79	0,47	32,76
20	Травми	2,67	0,46	5,30
21	Захворювання очей	2,34	0,31	10,04
22	Туберкульоз	2,17	0,37	1,02
23	Гематологічні захворювання	2,06	0,35	2,96
24	Захворювання серцево-судинної системи	1,52	0,20	0,30
25	Гастроентерологічні захворювання	1,10	0,05	0,14

ребує більшої уваги та окремого ґрунтовного дослідження.

Із наведених узагальнених результатів дослідження взаємозв'язку чинників фізичного та психічного здоров'я і обчислення статистичної вірогідності відношення шансів виникнення порушень психічного здоров'я у дітей внаслідок впливу стану фізичного здоров'я можна зробити висновок: що більше значення має той чи інший досліджуваний чинник розвитку порушень психічного здоров'я у дітей, то вища розрахована статистична вірогідність. І навпаки, що менш статистично вірогідними є результати відношення шансів, то менший вплив цього чинника на психічне здоров'я дітей. Порівняння обчислень дисперсії відношення шансів, критеріїв Юла та  $\chi^2$ , що мають різну ступінь точності, дає змогу об'єктивніше оцінити ризики виникнення психічних хвороб у дітей залежно від параметрів функціонального діагнозу.

Поділ факторів фізичного здоров'я за значущістю їхнього впливу на психічне здоров'я дітей представлено в табл. 3.

Ця таблиця наочно демонструє значущість різних порушень фізичного здоров'я у виникненні психічних хвороб у дітей, хоч і помірний, але вірогідний за критерієм  $\chi^2$  взаємозв'язок між виникненням психічних порушень та захворюваннями шкіри, що можна пояснити, як зазначалося вище, еволюційним взаємозв'язком між шкірою та нервовою системою, їхнім спільним джерелом розвитку в пренатальний період.

Проведені нами дослідження підтверджують дані наукової літератури, що в клінічній картині соматоформних, інтелектуальних та поведінкових розладів у дітей переважають вияви соціальної дезадаптації [7]. Захворювання шкіри, незважаючи на їхнє посереднє значення в ризику виникнення психічних хвороб, як доведено результатами наших дос-

Таблиця 3. Вплив чинників фізичного здоров'я на розвиток порушень психічного здоров'я у дітей

Рівень впливу	Чинники
Дуже значний (ВШ > 10)	Спадковість обтяжена за психічними захворюваннями, наявність неврологічних захворювань, епілепсії та епілептиформних розладів
Значний (ВШ від 5 до 10)	Генетичні вади, захворювання ЛОР-органів, захворювання опорно-рухового апарату, обтяжена за соматичними захворюваннями спадковість, пологова травма, пренатальні шкідливості, оперативні втручання
Помірно значний (ВШ від 3 до 5)	Перенесені нейроінфекції, бронхолегеневі захворювання, порушення імунітету, хвороби видільної системи, ендокринна патологія, перенесені дитячі інфекції, черепно-мозкові травми, захворювання шкіри
Незначний (ВШ від 1 до 3)	Гастроентерологічні захворювання, травми, хвороби очей, туберкульоз, гематологічні, серцево-судинні захворювання
Ефекту немає (ВШ = 1)	Немає
Зниження ризику (ВШ < 1)	Немає

Примітка. ВШ — відношення шансів.

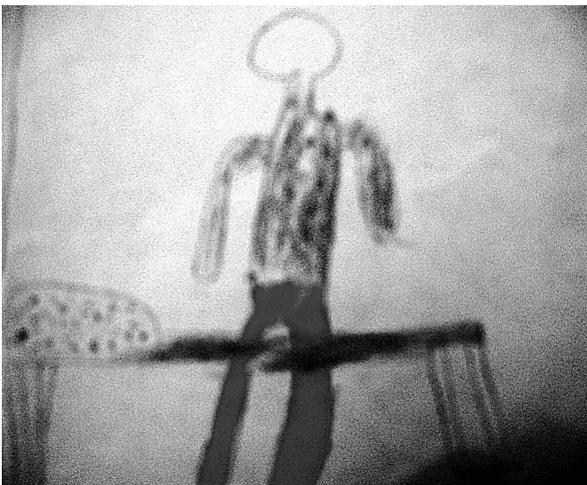


Рисунок. Ставлення до хвороби

ліджень, мають істотний вплив на психічний стан дитини. Зовнішні ознаки дерматозу, спричиняючи комунікативні проблеми, викликають зниження самооцінки, обмеження спілкування, формують відповідну депресивну «внутрішню картину хвороби», що в обстежених нами дітей виявлялося роздратуванням і навіть спалахами агресії. Психоло-

гічне сприйняття дитиною свого захворювання («рожевий лишай») зображено на рисунку. На ньому в дитини немає обличчя, бо її особистість повністю нівельована внаслідок захворювання шкіри, що зображене у вигляді різнокольорових плям, які вкривають не лише тіло, а й увесь простір навколо. Хвороба є домінуючим аспектом життя дитини, спричиняючи зниження самооцінки.

#### Висновки

Дослідження взаємовпливу фізичного здоров'я та психічного стану пацієнтів із захворюваннями шкіри є важливою основою тактики лікувально-реабілітаційного втручання. Урахування особливостей самосприйняття хворого, «внутрішньої картини захворювання» дає змогу швидше досягти більш значного, комплексного терапевтичного результату. Привертає увагу залежність перебігу дерматозу від психічного стану пацієнта, що вказує на наявність певних етіопатогенетичних зв'язків, які, вірогідно, зумовлені еволюційною єдністю шкіри та нервової системи. Поглиблене дослідження цих взаємозв'язків, на нашу думку, допоможе розширити знання з фізіології людини та віднайти нові способи і підходи до лікування й профілактики як хвороб шкіри, так і порушень психічного здоров'я.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антропов Ю.Ф., Бельмер С.В. Соматизация психических расстройств в детском возрасте. — М.: Медпрактика, 2005. — 444 с.
2. Безрукова Н.Ю., Сергета І.В. Використання інтегральних критеріїв функціонального стану організму в ході виконання профілактичних програм та моніторингу здоров'я підлітків // Гігієнічні та соціально-психологічні аспекти моніторингу здоров'я школярів: Матеріали науково-практичної конференції. — Харків: ІОЗДП АМНУ, 2006. — С. 16 — 18.
3. Вергеліс Н.В., Сенаторова А.С., Зыбина Н.И. Обоснование профилактики вегетативной дисфункции у детей с отягощенным акушерским анамнезом. Здоровая дитина:

ріст, розвиток та проблеми норми в сучасних умовах / Матер. Міжнар. науково-практ. конф., Чернівці, 10—11 жовтня 2002. — Чернівці: РА «Букрек», 2002. — С. 78—79.

4. Голдберг Д., Хаксли П. Распространенные психические расстройства: Биосоциальная модель: Пер. с англ. — К.: Сфера, 1999. — 256 с.

5. Дука К.Д., Ильченко С.І., Коренюк О.С. та ін. Взаємозв'язок між фізичним розвитком та процесами адаптації організму дитини до умов впливу несприятливих факторів оточуючого середовища. Здоровая дитина: ріст, розвиток та проблеми норми в сучасних умовах / Матер. Міжнар. науково-практ. конф., Чернівці, 10—11 жовтня 2002. — Чернівці: РА «Букрек», 2002. — С. 12—13.

6. Епідеміологічні методи вивчення неінфекційних захворювань: Навчальний посібник / В.М. Лехан, Ю.В. Воро-

ненко, О.П. Максименко, О.Л. Зюков, І.О. Губар.— К.: Сфера, 2005.— 204 с.

7. Коляденко Н.В. Віра, надія, любов... Надання медико-соціальної допомоги дітям з порушеннями психічного здоров'я.— К.: КіМ, 2008.— 160 с.

8. Петрюк П.Т., Брагин Р.Б. Профессор Дмитрий Евгеньевич Мелехов — крупный учёный-психиатр, один из

основателей отечественной социальной психиатрии и верующий человек (к 105-летию со дня рождения) // Психічне здоров'я.— 2005.— Вип. 1.— С. 72—76.

9. Сигоров П.И. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев, И.А. Новикова; Под ред. П.И. Сидорова.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 568 с.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПСИХИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ С ПОЗИЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДИАГНОЗА

**Н.В. Коляденко**

Исследование взаимовлияния физического здоровья и психического состояния пациентов с заболеваниями кожи является важной основой тактики лечебно-реабилитационного вмешательства. Знание особенностей самовосприятия больного, «внутренней картины заболевания» позволяет быстрее достичь более значительного комплексного терапевтического результата. Обращает на себя внимание зависимость протекания заболеваний кожи от психического состояния пациента, что указывает на наличие определенных этиопатогенетических отношений, обусловленных, по всей видимости, эволюционным единством кожи и нервной системы. Углубленное исследование этих взаимосвязей позволит расширить знания о физиологии человека и отыскать новые способы и подходы к лечению, профилактике как заболеваний кожи, так и нарушений психического здоровья.

## CORRELATION BETWEEN MENTAL STATE AND SKIN DISEASES FROM THE POSITION OF FUNCTIONAL DIAGNOSIS

**N.V. Kolyadenko**

Study of the correlation of physical health and mental state in patients with skin diseases is the base important tactics of treatment and rehabilitation. Knowledge of the patient self perception helps to reach better clinical result. Pay attention dependence of the disease course on the mental state of patient that point to presence etiopathogenetical relations that are caused of evolutionary unity of skin and nervous system. Depth study of these correlations will help to increase knowledge of human physiology and find new approaches to treatment and prophylaxis of skin diseases and mental state.

УДК 616.53-002.25-08

## «ИЗОТРЕКСИН» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Т.В. Проценко, Л.А. Лебединская, О.А. Проценко

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

**Ключевые слова:** угревая болезнь, «Изотрексин».

Акне — очень распространенное поражение кожи, встречающееся у 60—95% лиц 15—20-летнего возраста и у 30—35% мужчин и женщин старше 35. В любом возрасте выраженные проявления акне сопровождаются снижением самооценки, приводят к психосоциальной дезадаптации и резко снижают качество жизни. Несмотря на распространенность этого дерматоза, лишь 20% лиц обращаются за медицинской помощью (5).

Клинические проявления акне обусловлены поражением сально-волосяных фолликулов обструктивного и/или воспалительного характера вследствие разнообразных причин (эндогенных — гиперандрогения, экзогенных — механических, термических, наружного ухода). Наиболее распространенные из всех клинических форм акне ранние акне, или *acne vulgaris*, которые, начинаясь в пубертатном возрасте, могут проявляться лишь открытыми и закрытыми комедонами на жирной коже, периодически появляющимися немногочисленными воспалительными папулами и пустулами.

Акне могут быть более выраженными, формируя глубокие воспалительные пустулы, абсцедирующие элементы, рецидивирующие в течение десятилетия лет, приводя к тяжелым обезображивающим формам болезни (1). В настоящее время отсутствуют клинико-лабораторные тесты, позволяющие с высокой достоверностью прогнозировать исход пубертатных акне, что диктует необходимость своевременного начала патогенетически обоснованной терапии этого дерматоза.

В пато- и морфогенезе формирования элементов сыпи при акне выделяют четыре основных механизма, на которые должна быть направлена патогенетическая терапия. Это: 1) андрогеностимулированная гиперпродукция кожного сала, приводящая к гипертрофии сальной железы; 2) ретенционный фолликулярный гиперкератоз, обусловленный изменением физико-химических свойств избыточно образующегося кожного сала; 3) активация условно-патогенной флоры сально-волосяных фолликулов (*Propionibacterium acnes*), вызванная снижением бактерицидности кожного сала; 4) вторичное воспаление, обусловленное активацией *Propionibacterium acnes* из-за повышенного образования кожного сала со сниженной бактерицидностью. Именно *Propionibacterium acnes* является инициатором и «дирижером» воспалительных изменений в коже, микробные липазы которого, выделяемые при избыточной пролиферации, разлагают кожное сало, способствуя образованию свободных жирных кислот, повреждающих стенку сально-волосяного фолликула с последующим воспалением и пустулизацией.

В последующем активизируются стафило- и стрептококки, анаэробные комменсалы, поддерживающие воспалительный процесс в структуре микробиоценоза кожи.

Воспалительные изменения в сально-волосяном фолликуле и пролиферацию условно-патогенных микроорганизмов может поддерживать также изменение бактерицидности гидро-липидной мантии кожи вследствие разнообразных эндогенных факторов (болезни органов пищеварения, сахарный диабет). Именно поэтому для обозначения выраженных проявлений *acne vulgaris* было предложено использовать термин «угревая болезнь» (УБ), тем самым подчеркивая взаимосвязь патологического процесса в коже с нарушением функционирования других органов и систем (2).

В связи с этим своевременное начало наружной патогенетически обусловленной терапии может предупредить развитие тяжелых обезображивающих форм дерматоза, избежать необходимости назначения целого ряда системных препаратов, сохранить эстетический вид кожи и существенно повысить качество жизни пациента.

В настоящей работе представлен опыт применения «Изотрексина» в комплексном лечении больных угревой болезнью.

«Изотрексин» — это первый в Украине препарат, содержащий изотретиноин, который в настоящее время рассматривают как средство базисной наружной терапии при акне. Его выпускают в форме геля, который представляет собой сочетание изотретиноина и эритромицина. Изотретиноин относится к группе ретиноидов, является одной из биологически активных форм витамина А. Он влияет на рост и дифференцировку себоцитов, нормализует секрецию кожного сала и способствует его своевременной эвакуации. Из-за этого он способен «обрывать» воспалительный процесс на самых ранних стадиях формирования комедонов в коже, препятствуя развитию воспалительных папул и пустул. Эритромицин позволяет воздействовать на уже развившееся микробное воспаление в коже.

Цель работы — оценить эффективность применения «Изотрексина» в комплексном лечении больных УБ.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 46 больных (19 мужчин и 27 женщин в возрасте от 16 до 22 лет) с УБ слабой и средней степени выраженности.

До начала терапии все пациенты проходили комплексное клинико-лабораторное обследование (об-

ший развернутый анализ крови и мочи, исследование в крови содержания глюкозы, билирубина, трансаминаз), по показаниям их консультировали врачи смежных специальностей (гастроэнтерологи, гинекологи-эндокринологи и др.). Результаты лабораторных исследований оценивали согласно Международной системе единиц. По показаниям исследовали содержимое пустул и сально-волосяных фолликулов на наличие *Demodex folliculorum*.

Комплексная терапия больных включала на первом этапе курс дезинтоксикационной терапии (сорбент, пребиотик и гепатопротектор), затем — витаминотерапию.

«Изотретиноин» наносили тонким слоем на очищенную пораженную кожу 2 раза/сут в течение 1—2 мес. Для лечебного ухода использовали средство для очищения кожи лица и крем «Физиогель». Инсоляцию, применение скрабов, агрессивных очищающих средств на время использования «Изотретиноина» исключали.

Оценивали ближайшие (по регрессу воспалительных элементов сыпи) и отдаленные результаты лечения (по продолжительности ремиссии и степени выраженности обострений). Результаты исследований обрабатывали статистически.

#### Результаты и их обсуждение

При анализе особенностей клинических проявлений УБ отмечено поражение 1—2 топографических регионов, преимущественно лица в типичных зонах. На фоне жирной пористой кожи были многочисленные открытые и закрытые комедоны, количество воспалительных папул и пустул варьировало от 30 до 70.

Обоснованием включения в комплексную терапию больных УБ наружного препарата из группы ретиноидов «Изотретиноина» была его способность подавлять гиперсекрецию кожного сала и комедоногенез, кератолитическое и противовоспалительное действие, то есть возможность подавлять воспалительный процесс на самых ранних этапах его формирования в проблемных зонах кожи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 4—6.
2. Ковалёв В.М. Угревая болезнь. — К.: Здоровья, 1991. — 144 с.

Оценка ближайших результатов лечения показала, что переносимость у большинства больных была удовлетворительной. 5 пациентов указывали на преходящее чувство жжения, которое не требовало отмены препарата и исчезло самостоятельно через несколько дней на фоне назначенной терапии.

У 3 больных на 7—10-й день лечения были отмечены эритема и шелушение, выраженный субъективный дискомфорт, из-за чего применение препарата было самостоятельно прекращено. При анализе причин такой реакции установлено, что 2 больных несмотря на предупреждение врача стали посещать солярий, а 3 — продолжали использовать для очищения спиртовые растворы и/или средства лечебной косметики с альфа-гидроксикислотами. После коррекции ухода («Физиогель», средство для очищения кожи лица и крем) и рекомендаций, наружного применения термальной воды указанные изменения регрессировали и применение «Изотретиноина» было возобновлено. В последующем у этих пациентов подобных реакций не наблюдалось.

Анализ эффективности лечения выявил отчетливый регресс воспалительных и невоспалительных элементов сыпи, уменьшения жирности и выравнивание рельефа кожи уже на 9—14-й день лечения. Клинически полная ремиссия на 15-й день терапии была достигнута у 14 (84,6%) больных, через месяц — у 28. Четыре пациента продолжали применять «Изотретиноин» для достижения стойкого эффекта до 6 нед.

Отдаленные результаты лечения прослежены в течение 6 мес. Рецидивы УБ выявлены у 11 из 46 больных, однако степень выраженности клинических проявлений акне при обострении была значительно меньше, чем до лечения (до 10—15 воспалительных папул и пустул).

#### Выводы

Таким образом, наружное применение «Изотретиноина» в комплексном лечении при слабой и средней степени выраженности угревой болезни существенно повышает эффективность терапии и качество жизни пациента.

3. Компендиум. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко и А.П. Викторова. — К.: Морфрон, 2003. — 1245 с.

4. Katsambas A.D., Lotti T.M. European Handbook of Dermatological Treatments. — Springer, 1999. — P. 3—11.

5. Mallon E., Newton J., Klassen A. et al. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires // Br. J. Dermatol. — 1999. — Vol. 140. — P. 672—676.

#### «ИЗОТРЕКСИН» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПРИ ВУГРОВОЙ ХВОРОБИ

Т.В. Проценко, Л.А. Лебединська, О.А. Проценко

Описано досвід застосування гелю «Ізотретиноин» у комплексному лікуванні хворих на вугрову хворобу папуло-пустульозної форми. Порівняльний аналіз наблизених і віддалених результатів лікування і спостереження за 36 пацієнтами продемонстрував добру переносність і ефективність гелю «Ізотретиноин», подовження тривалості ремісії та зниження ступеня вираження виявів акне під час подальших рецидивів.

#### ISOTREXIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF ACNE

T.V. Protsenko, L.A. Lebedynska, O.A. Protsenko

An experience of the use of Isotrexin gel has been described for the complex treatment of patients with the papulopustular type of acne. The comparative analysis of the early and long-term results of treatment and observations on 36 patients demonstrated good tolerability and efficacy of Isotrexin gel as well as the prolongation of remission duration and decrease of the acne intensity degree during further recurrences.

УДК 616.53-002-085+615.37+615.032.77

## МЕЗОТЕРАПІЯ ПРИ РУБЦЕВИХ ПОСТАКНЕ У ПАЦІЄНТІВ З ВУГРОВОЮ ХВОРОБОЮ

Л.Я. Фегорич, В.І. Степаненко, П.В. Фегорич

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ  
Українська військово-медична академія, Київ

**Ключові слова:** вугрова хвороба, лікування, постакне, мезотерапія.

Вугрова хвороба (ВХ) є одним із найпоширеніших хронічних рецидивуючих захворювань шкіри, що уражує, за даними різних авторів, 70—80% населення віком від 12 до 28 років, а особливо в пубертатний період [1]. ВХ посідає перше місце в структурі косметологічної патології та третє — за частотою звернення хворих дерматологічного профілю [7]. У більшості молодих людей вона має «фізіологічний» характер та минає безслідно у віці 18—20 років, але в частини людей вугрова хвороба інволюціонує повільніше, захворювання має тяжкий рецидивуючий перебіг з формуванням нодулокістозних або стійких папуло-пустульозних висипів, що не розсмоктуються навіть у зрілому віці [4]. Для ВХ притаманне ураження шкіри обличчя та верхньої половини тулуба. В цих ділянках загального покриву спостерігається підвищене ороговіння клітин волосяних фолікулів — фолікулярний гіперкератоз. Крім того, самовільне природне відлущування поверхневих шарів рогових клітин сповільнюється за рахунок склеювання надлишковою кількістю шкірного сала. Це призводить до потовщення рогового шару, шкіра набуває характерного сірого кольору, стає нерівно пігментованою, грубою, досить шорсткою на дотик. У вічках волосяних фолікулів утворюються рогові пробки, що прорсякнені шкірним салом. На шкірі утворюються пустули поверхневого та глибокого рівня залягання [17].

Одним із найбільш суттєвих ускладнень вугрової хвороби, що найменше піддається корекції, є так зване постакне. При постакне розширені пори, нерівна текстура шкіри та неоднорідний її колір за рахунок постзапальних плям, дисхромій і рубців, а також розширені капіляри в місцях тривалого запалення та постійної травматизації (крила носа, вилиці, підборіддя) [15]. З усіх перерахованих явищ постакне найгірше піддаються корекції рубці. Вони утворюються при ураженнях шкіри, які сягають сосочкового шару дерми або глибших шарів за рахунок переважання процесів фіброгенезу над процесами фібролізу при репарації. По мірі старіння рубців у їхній структурі накопичуються колагенові волокна, а кількість клітинних елементів, проміжної речовини і судин, а також вологоємність, відповідно, зменшуються [9]. Вони можуть бути нормотрофічними, атрофічними (гіпотрофічними) та гіпертрофічними. При ВХ, як правило, спостерігається кілька різновидів рубців одночасно.

Внаслідок хронічного рецидивуючого перебігу ВХ з переважною локалізацією запального процесу на шкірі обличчя у хворих можуть виникати суттєві психічні розлади [2].

Серед комплексу медичних проблем, пов'язаних з ВХ, особливої уваги потребують підходи до її лікування. Складність проблеми зумовлена тим, що немає повного розуміння етіопатогенезу цього запального процесу. Для лікування ВХ використовують доволі значну кількість різноманітних медичних та косметологічних заходів. Доцільність застосування кожного з них вирішують індивідуально залежно від виявлення тих чи інших домінуючих та супутніх чинників, зокрема ендогенного та/або екзогенного походження, що мають значення у розвитку ВХ. Екзогенними чинниками, які відіграють істотну роль при цьому дерматозі, є аліментарні, метеорологічні впливи, індивідуальні особливості способу життя, вогнища супутнього ураження бактеріального, кліщового, глистного генезу. Серед останніх у наш час найбільше вивчено шкідливі впливи на таких хворих кліщів *Demodex folliculorum* та бактерій *Helicobacter pylori*, що уражують шлунок та дванадцятипалу кишку, розмноження *Propionibacterium acnae* на поверхні шкіри і у волосяних фолікулах та запальної реакції навколишніх тканин [6, 13]. Серед ендогенних чинників — розлади ендокринної, імунної, нервової, судинної систем, патологія гемостазу, патологічний фолікулярний гіперкератоз, гіперфункція та гіперсекреція сальних залоз [3].

Для усунення рубців у дерматокосметології застосовують кріотерапію, електрофорез з глюкокортикостероїдами та лідазою, лазеротерапію, мезотерапію глюкокортикостероїдами або ферментними препаратами, рентгенотерапію, пілінги, дермабразію [14, 16]. Вибір способу лікування рубців багато в чому залежить від давності рубців. Найкраще піддаються лікуванню «молоді» рубці, тобто яким не більше ніж 6 місяців [9].

При рубцевих постакне використовують, головним чином, нехірургічні й непроменеві методики. Разом з тим клінічний їхній ефект є недостатнім. На нашу думку, це пов'язано з відсутністю раціональної терапевтичної методики, яка має передбачати комплексне лікування, зокрема одночасне введення засобів підвищення загального й місцевого імунітету організму та протеолітичних ферментів безпосередньо у вогнища ураження. Потрібно

також зауважити, що ефективність місцевого введення імуномодулювальних засобів при ВХ вивчено недостатньо.

Нові можливості у досягненні терапевтичного ефекту в дерматології та косметології дає мезотерапія. Це внутрішньошкірний метод локорегіонарного або дистантного введення лікарських засобів у надмалих дозах для досягнення терапевтичного ефекту за рахунок дії ліків, що вводяться, та водночас за рахунок стимуляції біологічно-активних точок і рефлексогенних зон шкіри. За визначенням Філіппа Петті (1987) [11], президента міжнародної спілки мезотерапевтів, мезотерапія є лікувальною технікою загальної медицини, мета якої максимально наблизити фармакотерапію, що проводиться, до ділянки ураження або болю. Вона, як уже було зазначено, являє собою інвазивну методику інтрадермального введення препаратів шляхом мікроін'єкцій в ділянки проблемних зон шкіри [8].

Мезотерапія є одним із новітніх і перспективних напрямів, що використовуються в сучасній дерматології і косметології. Введення за допомогою техніки мезотерапії в уражені ВХ ділянки шкіри обличчя препарату «Лонгідаза», що містить селективний імуномодулятор поліоксидоній, кон'югований з гіалуронідазою, на тлі комплексної терапії дозволяє досягати більш виразного та стійкого косметичного ефекту.

Поліоксидоній є селективним імуномодулювальним препаратом детоксикавальної, протизапальної, антиоксидантної та мембранопротекторної дії. Водночас поліоксидоній не має пірогенних, мутагенних, тератогенних та алергенних властивостей [10]. «Лонгідаза», окрім наведених вище якостей поліоксидонію, завдяки кон'югації з гіалуронідазою має також виразні протифіброзні властивості й стійкість до інгібіторів. «Лонгідаза» за рахунок виразної стимуляції гуморального імунітету та регуляції синтезу медіаторів запалення здатна послаблювати перебіг гострої фази запалення та підвищувати резистентність організму до інфекцій, а також завдяки протеолітичній активності здатна деполімеризувати матрикс сполучної тканини й пригнічувати синтез її компонентів [5, 12].

Таким чином, розроблення нових та удосконалених методів лікування тяжких клінічних форм ВХ є на сьогодні нагальним для сучасної дерматології.

Мета дослідження полягала у підвищенні ефективності лікування хворих на ВХ, зокрема досягненні стійкого зменшення рубцевих постакне, за рахунок включення в комплексне лікування мезотерапії «Лонгідазою».

#### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням протягом 2007 року перебувало 15 хворих на ВХ віком від 18 до 30 років (12 жінок та 3 чоловіки) з постакне різного ступеня тяжкості. У 8 пацієнтів постакне було легкого ступеня тяжкості, 5 — середнього та 2 — тяжкого.

Попередньо всім хворим було проведено комплексну індивідуалізовану терапію відповідно до ступеня тяжкості клінічних виявів ВХ, що дало змогу досягти негативації запального процесу. Та ос-

кільки питання раціональної терапії ВХ в активній стадії запалення не були метою дослідження, ми вважали недоцільним детально розглядати проведене хворим лікування.

Для зменшення виявів рубцевих постакне усім 15 пацієнтам було призначено курс реабілітаційного лікування, зокрема мезотерапію «Лонгідазою». Це лікування передбачало місцеве введення «Лонгідази» шляхом множинних внутрішньошкірних ін'єкцій безпосередньо в ділянки постакне. «Лонгідазу» в дозі 3000 МО безпосередньо перед уведенням розчинили в 2 мл 2% лідокаїну. В рубці препарат вводили обережно ретроградно після відсепарування голкою їхнього дна від підлеглих тканин. Курс лікування становив 15 процедур з перервою між уведенням 3—5 діб. Потрібно зазначити, що курс реабілітаційного лікування розпочинали тільки після ліквідації гострої фази захворювання, коли на шкірі обличчя зовсім не було порожнинних запальних елементів.

Перед проведенням першої процедури мезотерапії обов'язково визначали індивідуальну переносність препарату (внутрішньошкірно вводили 0,1 мл розчину «Лонгідази» в згинальну поверхню ділянки передпліччя, термін оцінки проби — 30 хв).

З урахуванням сучасних вимог медичної етики і чинного законодавства з кожним пацієнтом було укладено угоди на проведення мезотерапії та на участь у науковому дослідженні.

#### Результати та їхнє обговорення

У всіх без винятку пацієнтів із ВХ, що перебували під спостереженням, зменшилися вияви постакне, а саме: помітно звузилися пори шкіри, постзапальні плями ставали значно блідшими і зменшувались у розмірах, більшість зникала протягом лікування; майже в усіх пацієнтів зникали застійні постзапальні плями та дисхромії; телеангіектазії переставали збільшуватися; текстура шкіри значною мірою вирівнювалася.

Стан рубців також динамічно змінювався (таблиця). Під час спостереження враховували такі показники: зменшення розмірів, вирівнювання рельєфу та нормалізація кольору. Для об'єктивності оцінення позитивної динаміки змін рубців постакне в динаміці лікування зважали на їхні різновиди (гіпертрофічні, нормотрофічні та гіпотрофічні). Нами запропоновано оригінальний варіант обліку цих змін — у балах. Кожен бал відображав коливання показника від незначного до найбільшого, зокрема: малопомітні зміни — 1 бал; помітні — 2 бали; виражені — 3 бали; майже повна нормалізація показника — 4 бали; повна нормалізація показника — 5 балів.

Безперечно, відповідний облік досягнутого ефекту є доволі суб'єктивним. Разом з тим запропонована система оцінки рубцевих постакне, на нашу думку, є зручною завдяки числовому визначенню ступеня тяжкості їхніх клінічних виявів та чіткому врахуванню змін у динаміці лікування.

Усі відповідні показники порівнювали між собою в періоди: після проведення 5, 10 та 15 процедур мезотерапії «Лонгідазою».

Оцінення змін характеристик рубців постакне в динаміці локорегіонарного лікування «Лонгіда-

Таблиця. Динаміка характеристик рубцевих поставок при локорегіонарному лікуванні «Лонгідазою», кількість пацієнтів — бали\*

Характеристика рубців	Кількість процедур	Різновиди рубців		
		Гіпертрофічні	Нормотрофічні	Гіпотрофічні
Зменшення розмірів	5	10 — 2 5 — 1	15 — 2	15 — 2
	10	3 — 2 12 — 3	12 — 2 3 — 3	15 — 3
	15	1 — 2 14 — 4	5 — 2 10 — 3	15 — 3
Вирівнювання рельєфу	5	15 — 3	—	15 — 2
	10	5 — 3 10 — 4	—	15 — 3
	15	1 — 4 14 — 5	—	10 — 3 5 — 4
Нормалізація кольору	5	15 — 3	15 — 2	5 — 1 10 — 2
	10	5 — 3 10 — 4	15 — 3	15 — 3
	15	1 — 4 14 — 5	5 — 3 10 — 4	10 — 3 5 — 4

Примітка. \* Бали відповідають такій зміні характеристики: 1 — малопомітна; 2 — помітна; 3 — виражена; 4 — майже повна нормалізація; 5 — повна нормалізація.

зою» вказувало, що в усіх хворих припинялося збільшення розміру рубців, а далі вони поступово зменшувалися, причому відбувалося це повільно та нерівноцінно. Разом з тим у більшості після 15 сеансів мезотерапії різні види рубців зменшувалися, що відповідно до запропонованих критеріїв становило 3 бали — «виражені зміни показника», а у 4 хворих з гіпертрофічними рубцями — 4 бали, що означало «майже повну нормалізацію показника».

Проведення 15 процедур мезотерапії «Лонгідазою» сприяло також суттєвому вирівнюванню рельєфу шкіри при гіпотрофічних та гіпертрофічних рубцях, що в 10 хворих було оцінено в 3 бали, у 5 випадках — у 4 бали.

Нормалізація кольору рубцевих поставок також була найвиразнішою після 15 уведень «Лонгідази». Кращі результати спостерігалися у хворих з гіпертрофічними рубцями. Під час лікування «Лонгідазою» запропонованою методикою не спостерігалося місцевих та загальних побічних реакцій.

Найвищого протифіброзного ефекту щодо стійкого зменшення рубцевих поставок досягнуто в пацієнтів з відносно «молодими» рубцями, що формувалися до 6 місяців.

Потрібно також зауважити позитивні психоемоційні зрушення у пацієнтів після досягнення стійкого зменшення рубцевих поставок. Задоволеність результатами лікування сприяла поліпшенню загального самопочуття та психоемоційного стану обстежених, а також підвищенню працездатності й лібідо.

Подальше клінічне спостереження за 15 пацієнтами з рубцевими поставками після завершення курсу мезотерапії препаратом «Лонгідаза» тривало

протягом 6 місяців. За цей час в усіх обстежених не спостерігалося змін характеристик рубців.

Таким чином, досягнений косметологічний ефект, зокрема зменшення виявів рубцевих поставок, у пацієнтів із ВХ завдяки курсу мезотерапії «Лонгідазою», вказує на доцільність включення цього реабілітаційного методу лікування в комплексну терапію цього дерматозу.

#### Висновки

Доведено доцільність проведення мезотерапії «Лонгідазою» (кон'югат селективного імунomodulatory поліоксидоню та гіалуронідази, що володіє протифіброзними властивостями і стійкістю до інгібіторів) у комплексному лікуванні вугрової хвороби.

Запропоновано оригінальну методику, що передбачає локорегіонарне введення «Лонгідази» 3000 МО: на курс лікування 15 сеансів з 3—5-денними інтервалами за допомогою техніки папульної мезотерапії.

Встановлено підвищення стійкості косметичного ефекту у хворих на вугрову хворобу за рахунок зменшення виявів рубцевих поставок завдяки включенню в комплексне лікування мезотерапії «Лонгідазою».

Доведено, що після мезотерапії «Лонгідазою» найбільшого протифіброзного ефекту щодо стійкого зменшення рубцевих поставок можна досягти у пацієнтів з відносно «молодими» гіпертрофічними рубцями, що формувалися до 6 місяців.

Під час лікування «Лонгідазою» за запропонованою методикою не спостерігалося місцевих та загальних побічних реакцій.

Запропоновано оригінальний варіант обліку змін показників рубцевих поставок в динаміці лікування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медкнига, 2003.— 160 с.
2. Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2003.— С. 395.
3. Батыршина С.В., Гордеева А.М., Булгакова Д.Р., Богданова М.А. Скинорен гель в терапии угревой болезни и розацеа // Тез. научн. раб. IX Всерос. съезда дерматовенерол.— М., 2005.— Т. 1.— С. 89.
4. Бардова К.О., Бардов П.В., Коляденко В.Г. Перспективні методи та новітні технології в косметології // УЖДВК.— № 4 (15).— 2004.— С. 56—60.
5. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богущ П.Г. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии // Иммунология.— 2006.— № 2.— С. 15—16.
6. Корнева Л.В., Махнева Н.В., Базовая Д.А. Роаккутан в случае сочетанной патологии acne vulgaris и acne rosacea // Тез. научн. раб. IX Всерос. съезда дерматовенерол.— М., 2005.— Т. 1.— С. 94.
7. Кошевенко Ю.Н. Справочник по дерматокосметологии // Москва.— 2004.— С. 295.
8. Озерская О.С. Мезотерапия сегодня. Дискуссия. Les nouvel estetik (русское издание) // Москва.— 2003.— № 5 — С. 92—95.
9. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция.— СПб: Искусство России, 2007.— 224 с.
10. ООО «НПО Петровакс Фарм». ФСП № 42-05016582-05. Лонгидазав.
11. Попова Т. Мезотерапия в комплексной программе anti-age // Les nouvel estetik (русское издание).— М., 2002.— № 2.— С. 64—66.
12. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазе // Иммунология.— № 2.— 2006.— С. 12 — 14.
13. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / Под ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисинной.— М.: Литтерра, 2005.— 881 с.
14. Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства.— М.: Кафедра, 2003.— 340 с.
15. Эрнандес Е. Косметический пилинг: теоретические и практические аспекты.— М.: Фирма Клавель, 2003.— 214 с.
16. Эртор Т., Набе Ж.Ж. Как продлить свою молодость.— М.: Космопрес, 2003.— С. 77—96.
17. Kutasevich Y.F., Mitriayeva N., Mastakova I., Ogurtsova A. Hormonal disbalance at patients with acne // J. Acad. Dermatol. Venereol.— 2005.— Vol. 19, supp. 2.— P. 1—12.

## МЕЗОТЕРАПИЯ ПРИ РУБЦОВЫХ ПОСТАКНЕ У ПАЦИЕНТОВ С УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Л.Я. Федорич, В.И. Степаненко, П.В. Федорич

В статье представлены данные о лечении препаратом «Лонгидаза» рубцовых постакне у 15 больных угревой болезнью. «Лонгидазу» вводили при помощи техники папульной мезотерапии по оригинальной методике. Отмечено достижение стойкого косметологического эффекта.

## MESOTHERAPY OF POSTACNE IN PATIENTS WITH ACNE.

L.Ya. Fedorych, V.I. Stepanenko, P.V. Fedorych

Using Longidasa in treatment of scarring postacne in 15 patients presented in the article. Longidasa was injected by technics of papulose mesotherapy on the original method. A good cosmetologica effect was received.

УДК 616.24-008.444-053.67-085:615.281

## АЗИТРОМІЦИН: НОВА ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ ПРИ АКНЕ У ЮНАКІВ\*

F. Bardazzi, F. Savoia, G. Parente, M. Tabanelli, R. Balestri, G. Spadola, E. Dika

Department of Specialistic and Experimental Clinical Medicine, Division of Dermatology, University of Bologna, Italy

Звичайне акне — це загальне запальне порушення функціонування сально-волоссяних фолікулів. Це багатофакторне захворювання, патофізіологія якого полягає у фолікулярній гіперкератинізації, колонізації *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), посиленому виробленні шкірного сала та запаленні. Акне має високу частоту поширення, вражаючи переважно юнаків. Хоча пік захворюваності припадає на 17 років, вугрова висипка може з'являтися раніше і нечасто спостерігається у віці 12—14 років, коли відомості про стан здоров'я реєструються недостатньо [1]. В недавньому дослідженні виявлено, що рівень захворюваності на акне серед підлітків у різних європейських країнах становить 70—87%, з урахуванням різних методів класифікації [2]. Раннє та адекватне лікування допомагає зменшити психологічний стрес, спричинений вугровою висипкою та високим ризиком виникнення рубців. У лікуванні акне застосовують різні терапевтичні підходи [3—5].

Антибіотикотерапію тривалий час застосовували при помірно тяжкому та тяжкому акне для пригнічення росту *P. acnes*, зменшення продукції запальних медіаторів та впливу на імунотулюацію [6]. Одними з найуживаніших антибіотиків були тетрацикліни (доксциклін, міноциклін, лімециклін) та еритроміцин [5].

Було проведено дослідження з метою встановити роль азитроміцину в лікуванні акне та його ефективність [7, 8, 9]. У літературі відсутні дані щодо резистентності *P. acnes* до азитроміцину [10].

Нами виконано відкрите непорівняльне дослідження, не спонсороване жодною фармацевтичною компанією, з використанням 8-тижневої пульсової терапії у юнаків, що на той час не отримували жодного іншого топічного чи системного лікування.

### Методи

Головна мета цього дослідження — оцінити ефективність, безпечність, переносність та комплаєнс прийому азитроміцину по 500 мг тричі на тиждень протягом 8 тиж при лікуванні акне в юнаків.

Азитроміцин — макролід широкого спектра дії, що призначається всередину. Він характеризується швидким та масовим виходом з кровообігу до внутрішньоклітинних компартментів після перо-

рального прийому та тривалим періодом напівжиття (68 год). Препарат зберігається в тканинах тривалий час — від 2 до 4 днів — у концентрації, що перевищує мінімальну інгібувальну концентрацію для багатьох звичайних патогенів [11, 12], що робить азитроміцин перспективною альтернативою іншим антибіотикам.

52 пацієнти були обстежені дерматологом. Проведено загальну оцінку стану шкіри, включаючи підрахунок папулярних та пустулярних елементів на обличчі [13] (табл. 1). Кількість висипань підраховувалася на початку дослідження та під час наступних оглядів для оцінки ефективності терапії (табл. 2). Різницю, що дорівнювала або була більшою від 50%, вважали як «добрий—відмінний результат», 20—50% — як «помірний» і менше 20% — як «слабкий».

Усіх пацієнтів оцінювали за допомогою індексу дерматологічної якості життя (DLQI) — опитувальника, що є простим у використанні, відтворювальним, дійсним та розробленим для практичного застосування в напружених клінічних умовах [14]. При кожному огляді оцінювали ефективність лікування акне, наявність небажаних ефектів та комплаєнс пацієнта.

Пацієнтів з рецидивуючим акне, які перед тим лікувалися антибіотиками, такими як доксициклін, міноциклін, лімециклін та еритроміцин, включали до дослідження після 6-місячного періоду очищення. Не було жодного пацієнта, який би раніше приймав всередину ізотретиноїн. Головним критерієм виключення була сенсибілізація до макролідів в анамнезі.

Пацієнтам призначали азитроміцин (500 мг тричі на тиждень протягом 8 тиж). Топічну терапію не застосовували. Пацієнтам рекомендували не робити косметичних процедур, таких як хімічний пілінг, відбілювання, маски.

Усіх пацієнтів оглядали через 4 місяці після завершення лікування. В цей період дозволяли лише застосування місцевих очищуючих засобів.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за віком, статтю та тривалістю захворювання (n = 52)

Вік, роки	15,20 ± 2,4
Стать: чоловіча	37 (71,15%)
жіноча	15 (28,8%)
Тривалість захворювання, роки	1,15 ± 1,50
Попередня системна антибіотикотерапія: негативна	36
позитивна	16

\* Реферат статті: *Azithromycin: a new therapeutical strategy for acne in adolescents // Dermatology Online Journal. — 13 (4). — 4.*



До лікування



Після лікування

### Результати

Серед 52 пацієнтів було 37 чоловічої та 15 жіночої статі. Вік становив від 13 до 17 років. Пацієнти мали папуло-пустулярне акне від помірно тяжкого до тяжкого. У 47 (90,4%) пацієнтів спостерігали помітне поліпшення протягом перших 4 тиж, зі значним зменшенням кількості запальних папуло-пустулярних уражень (23 мали «помірне» зменшення та 24 «добре — відмінне»). Максимальне очищення зафіксували на 8-му тижні (табл. 3).

Пустулярні елементи значною мірою очистилися, але комедони зберігалися, як і слід було чекати. Усі ділянки очищувалися рівномірно. Стьіка післязапальна пігментація та лінійні й атрофічні рубці були наслідками рецидивуючого перебігу акне. У 6 (11,5%) пацієнтів виявлено «слабкі» результати: повільне очищення з появою нових елементів, незважаючи на лікування. Усі пацієнти завершили 8-тижневе лікування. Небажані ефекти, такі як печія та нудота, внаслідок шлунково-кишкової непереносності, зафіксовані у трьох (5,8%) пацієнтів. Цим пацієнтам радили приймати антацид, трисилікат магнію перед їжею, що успішно купірувало симптоми.

У 25 (78,1%) пацієнтів, позначених як «добре — відмінні респонденти», добрий ефект зберігався впродовж 4 місяців після дослідження без додаткового лікування.

DLQI наприкінці лікування підтвердив поліпшення якості життя після 8 тиж лікування у всіх пацієнтів, що мали зменшення виявів акне на рівні «добре — відмінно». У решти пацієнтів результати DLQI не залежали від середнього відсотка зменшення кількості уражень.

### Обговорення

Звичайне акне — поширене шкірне порушення у дітей та молоді, що є також економічною та психосоціальною проблемою. Приблизно у 40% юнаків, молодших від 15 років, розвивається фізіологічне акне, яке у 15% є приводом для звернення до дерматолога [2]. Раннє та адекватне лікування дасть змогу зменшити тяжкість процесу та знизити ризик виникнення рубців.

Вид лікування залежить від клінічної тяжкості. Пацієнт з легким акне потребує топічної терапії. При акне від помірно тяжкого до тяжкого у більшості випадків необхідна системна терапія з призначен-

Таблиця 2. Середня кількість запальних уражень обличчя

Етап лікування	Кількість уражень
Початок	27,4 ± 15,12
2-й тиждень	19,20 ± 12,77
4-й тиждень	15,75 ± 10,42
6-й тиждень	6,76 ± 2,77*
8-й тиждень	4,35 ± 3,05*
Через 2 міс	2,76 ± 2,50*

Примітка. \*Різниця порівняно з початковим рівнем достовірна ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за відповіддю на лікування (відсоток зменшення середньої кількості уражень)

Етап лікування	Слабка (менша 20%)	Помірна (20—50%)	Добра — відмінна (понад 50%)
2-й тиждень	19,2%	32,7%	48,1%
4-й тиждень	9,6%	44,2%	46,1%
6-й тиждень	11,5%	46,1%	42,3%
8-й тиждень	11,5%	26,9%	61,5%

ням антибіотиків, гормонів та пероральних ретиноїдів [10, 15, 16]. Як першу лінію системного лікування у юнаків переважно рекомендують системні антибіотики, включаючи тетрацикліни (доксциклін, міноциклін, лімециклін) та еритроміцин [5, 6]. Недавно до цього переліку включено азитроміцин [9, 17]. Порівняльні клінічні випробування засвідчили, що профіль переносності азитроміцину вищий, ніж еритроміцину та доксицикліну [8]. Крім того, тетрацикліни можуть спричиняти небажані системні ефекти та з боку шкіри і слизових оболонок [10].

Унікальна фармакокінетика азитроміцину в поєднанні з його ефективністю робить його надзвичайно привабливим засобом лікування акне. Препарат продемонстрував спорідненість до запальної тканини та активність щодо багатьох анаеробних збудників, включаючи *P. acnes*. Клінічні ізоляти *P. acnes* високочутливі до азитроміцину [19].

Обираючи антибіотик для пацієнта, клініцист має враховувати тяжкість акне, профіль безпечності засобу, ймовірність розвитку резистентності та співвідношення ціна-ефективність.

В азитроміцину є багато переваг над іншими антибіотиками. Він стабільніший за еритроміцин при низькій шлунковій рН; спричиняє менше шлунково-кишкових побічних ефектів і не взаємодіє виражено з іншими препаратами [20]. Його також можна вважати безпечнішим за нові тетрацикліни, такі як лімециклін, у дітей. Наявність ефекту за меншої частоти прийому поліпшує комплаєнс співвідношення ціна-ефективність та переносність.

Широке й тривале вживання антибіотиків протягом багатьох років, на жаль, призвело до появи резистентних бактерій. Поширена резистентність до тетрацикліну та перехресна резистентність до доксицикліну. Поширеність резистентності *P. acnes* у Великій Британії оцінюють на рівні 65 % для еритроміцину та кліндаміцину і 40 % — для тетрацикліну та доксицикліну [5], тоді як повідомлень щодо резистентності до азитроміцину немає [10, 21, 22]. Глобальне зростання резистентності *P. acnes* до антибіотиків може стати значущим чинником клінічних невдач.

Опубліковані результати дослідження про ефективність застосування азитроміцину в лікуванні акне у дорослих, але досі мало інформації щодо призначення його молоді [7—10, 17]. Наше дослід-

ження підтвердило, що азитроміцин є безпечним, ефективним та переносимим антимікробним засобом з мінімальними побічними ефектами та добрим комплаєнсом навіть у юних пацієнтів. Крім того, він не є фотосенсибілізатором; 15 пацієнтів у нашому дослідженні лікувалися протягом літніх місяців без жодних проблем зі світлочутливістю. Доведено успішність лікування азитроміцином у 88,5 % пацієнтів. Їх комплаєнс був добрим, і лише у трьох пацієнтів відзначено шлунково-кишкові розлади у вигляді печії та нудоти.

Відмінності між оцінкою пацієнтів (DLQI) та середньою кількістю уражень пояснюються тим, що вилікувані ураження часто лишають по собі гіперпігментовані плями, які розцінювалися пацієнтами як активні ураження; додатковим чинником могли бути їхні надмірні очікування.

Усі пацієнти вважали прийом азитроміцину зручним, більшість дійшла висновку про його ефективність щодо очищення їхнього акне. Можливо, простота пульсового режиму прийому вплинула на комплаєнс пацієнтів та їхніх батьків.

Неможливо прокоментувати абсолютну та відносну вартість лікування акне азитроміцином, бо ціна цього засобу в різних країнах є різною. Хоча в Італії Національна служба здоров'я надає антибіотики громадянам безкоштовно, вона враховувала ціну на цей засіб (з розрахунку 8 тижнів лікування по 3 таблетки 250 мг на тиждень) — 137,68 євро. Це дорожче, ніж терапія доксицикліном (100 мг двічі на день) — 23,46 євро. В США типова роздрібна ціна за 8-тижневу терапію генеричним азитроміцином у пригнічуючому режимі становить приблизно 440 доларів, хоча залежно від аптеки ціна може варіювати в широких межах.

З огляду на випадки непереносності або неефективності тетрациклінів ми вважаємо азитроміцин реальною альтернативою.

Проведено низку досліджень, де азитроміцин порівнювали з іншими антибіотиками [10, 22, 23], однак відсутні дані щодо оптимального дозування азитроміцину при лікуванні юнаків та дорослих. Необхідні подальші рандомізовані, контрольовані порівняльні випробування для вивчення цього питання та встановлення тривалості лікування пацієнтів з акне.

Піготував В.В. Короленко

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Herane M.I., Ando I. Acne in infancy and acne genetics // *Dermatology*.— 2003.— 206.— P. 24—28.
2. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— 336.— P. 1156—1162.
3. Leyden J.J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003, 49 (suppl. 3).— P. S200—S210.
4. Smolinski K.N., Yan A.C. Acne update: 2004 // *Curr. Opin. Pediatr.*— 2004.— 16 (4).— P. 385—391.
5. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— 49 (suppl. 1).— P. S1—37.

6. Tan A.W., Tan H.H. Acne vulgaris: a review of antibiotic therapy // *Exp. Opin. Pharmacother.*— 2005.— 6 (3).— P. 409—418.
7. Duran J.M., Amsden G.W. Azithromycin: indications for the future? // *Exp. Opin. Pharmacother.*— 2000.— 1 (3).— P. 489—505.
8. Kapadia N., Talib A. Acne treated successfully with azithromycin // *Int. J. Dermatol.*— 2004.— 43 (10).— P. 7.
9. Caputo R., Barbareschi M., Veraldi S. Azithromycin: a new drug for systemic treatment of inflammatory acneic lesions // *G. Ital. Dermatol. Venereol.*— 2003.— 138.— P. 327—331.
10. Kus S., Yucelten D., Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2005.— 30 (3).— P. 215—220.

11. Hardy D.J., Henesey D.M., Beyer J.M. et al. Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— 32.— P. 1710—1719.
12. Neu H.C. Clinical microbiology of azithromycin // *Am. J. Med.*— 1991.— 91 (suppl. 3A).— P. 12S—18S.
13. Witkowski J.A., Parish L.C. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne // *Clin. Dermatol.*— 2004.— 22 (5).— P. 394—397.
14. Finlay A.Y., Kahn G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1994.— 19.— P. 210—6.
15. Barnes C.J., Eichenfield L.F., Lee J., Cunningham B.B. A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne // *Pediatr. Dermatol.*— 2005.— 22 (2).— P. 166—169.
16. Brecher A.R., Orlow S.J. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003, 49.— P. 171—182.
17. Fernandez-Obregon A.C. Azithromycin for the treatment of acne // *Int. J. Dermatol.*— 2000.— 39 (1).— P. 45—50.
18. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azythromycin // *Am. J. Med.*— 1991.— 91.— P. 40S—5S.
19. Scheinfeld N.S., Tutrone W.D., Torres O., Weinberg J.M. Macrolides in dermatology // *Clin. Derm.*— 2003.— 21.— P. 40—49.
20. Alvarez-Elroco S., Enzler M.J. The macrolides. erythromycin, clarithromycin, and azithromycin // *Mayo Clin. Proc.*— 1999.— 74.— P. 613—34.
21. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E. et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— 148.— P. 467—478.
22. Rafiei R., Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris // *J. Dermatol. Treat.*— 2006.— 17 (4).— P. 217—221.
23. Parsad D., Pandhi R., Nagpal R., Negi K.S. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris // *J. Dermatol.*— 2001.— 28.— P. 1—4.

### АЗИТРОМИЦИН: НОВАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ АКНЕ У ЮНОШЕЙ

F. Bardazzi, F. Savoia, G. Parente, M. Tabanelli, R. Balestri, G. Spadola, E. Dika

Цель — изучить эффективность, безопасность и комплаенс приема азитромицина трижды в неделю на протяжении 8 недель для лечения обычного акне у юношей.

Методы. Открытое несравнительное исследование проводили на протяжении 8 недель. Было привлечено 52 подростка с акне от умеренно тяжелого до тяжелого папуло-пустулярного. Азитромицин назначали по 500 мг внутрь трижды в неделю на протяжении всех 8 недель. Топическое лечение не проводили. Пациенты должны были приходить на прием один раз в две недели. Эффективность лечения оценивали по проценту очищения папуло-пустулярных поражений акне. Всех пациентов осматривали через 4 мес после лечения.

Результаты. У большинства пациентов (47 из 52) наблюдали заметное улучшение в первые 4 нед с более чем 20-процентным уменьшением количества воспалительных папуло-пустулярных высыпаний. Максимальное очищение зафиксировали у 32 пациентов на 8-ю неделю. Медленное очищение с появлением новых элементов констатировано у 6 пациентов. Нежелательные эффекты, такие как изжога и тошнота, отмечены у 3 пациентов. Все пациенты прошли 8-недельное лечение. Положительный эффект сохранялся через 4 мес после завершения лечения.

Выводы. Прием азитромицина по 500 мг трижды в неделю на протяжении 8 нед можно считать безопасным и эффективным при лечении обычного акне у юношей, с хорошим комплаенсом.

### AZITHROMYCIN: A NEW THERAPEUTICAL STRATEGY FOR ACNE IN ADOLESCENTS

F. Bardazzi, F. Savoia, G. Parente, M. Tabanelli, R. Balestri, G. Spadola, E. Dika

Aim — to study the efficacy, safety, and compliance of 500 mg azithromycin thrice weekly for 8 weeks to treat acne vulgaris in adolescents.

Methods. An open-label, non-comparative study was carried out for 8 weeks. Fifty-two teenagers with moderate to severe papulo-pustular acne vulgaris were enrolled. Azithromycin, 500 mg orally thrice weekly for 8 weeks, was prescribed. No topical treatment was permitted. At the baseline visit, patients were scheduled to return at two-weekly intervals for 8 weeks. Efficacy was gauged by the percentage clearance of papulo-pustular acne lesions. All patients were also evaluated at four months post-treatment.

Results. A majority of patients (47/52) showed remarkable improvement in the first 4 weeks with a more than 20 percent reduction of their inflammatory papulo-pustular lesions. Maximum clearance was observed in 32 patients at 8 weeks. Slow improvement with eruptions of new lesions was seen in 6 patients. Adverse events, such as heartburn and nausea, were reported by 3 patients. All patients completed the 8-week study period. The beneficial effect was maintained at 4 months after the conclusion of treatment.

Conclusions. Azithromycin, 500 mg thrice weekly for 8 weeks, appears to be a safe and effective treatment for acne vulgaris in adolescents, with excellent patient compliance.

УДК 616.5-002-056.3-053.2:615.357.453

## ТОПИЧЕСКИЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

*Н.Г. Белаш*

Детская областная клиническая больница, Полтава

**Ключевые слова:** атопический дерматит, топические кортикостероиды, оптимальное лечение, «Бетадерм».

Кожа — самый большой и, можно сказать, социально значимый орган человека. От ее состояния во многом зависит как наше самочувствие, так и восприятие нас окружающими. Свойства кожи на протяжении жизни меняются, в каждый возрастной период она имеет свои особенности. В детском возрасте защитные свойства кожи выражены слабее, она легче подвергается внешним воздействиям.

Механическая устойчивость кожи прямо пропорциональна толщине ее нормального рогового слоя, который является барьером и против лучевых воздействий. В раннем детском возрасте роговой слой более тонкий, кровоснабжение кожи более обильное, сама она содержит больше воды, связь между эпидермисом и дермой не прочная.

За счет особенностей строения сальных и потовых желез дети более подвержены развитию потницы, себорейного дерматита, а любые процессы легко осложняются присоединением вторичной инфекции. Именно особенности строения детской кожи (в частности ее способность к гиперреакции на раздражающие воздействия) ведут к появлению проблем уже в первые недели и месяцы жизни ребенка. В детском возрасте кожа активно реагирует как на внешние воздействия, так и на изменения внутри организма, что объясняет многообразие клинических проявлений аллергии, развивающихся по разному патофизиологическому сценарию.

Наиболее частым заболеванием кожи у детей является атопический дерматит (АД) во всем многообразии его клинических проявлений и возрастных особенностей. На сегодня лечение при АД остается сложной междисциплинарной проблемой.

Одна из главных составляющих лечения — наружная терапия. Однако непрерывное увеличение количества лекарственных средств на рынке, частое восприятие населением наружных лекарственных форм как «абсолютно безвредных» приводит к неконтролируемому применению препаратов, содержащих топические кортикостероиды (ТКС). К тому же выбор препарата осложняется отсутствием стандартизации в использовании ТКС при хронических дерматозах.

В условиях обострения конкурентной борьбы между фармацевтическими фирмами, наличия на рынке множества генерических препаратов большое значение имеет имидж фирмы-производителя, а также достаточный опыт использования ее ле-

карственных продуктов и прогнозируемость их эффектов (как позитивных, так и негативных).

С марта по июнь 2007 года на базе поликлинического отделения Полтавской детской областной клинической больницы был апробирован препарат «Бетадерм» производства компании «Ельфа» АО (Польша), который использовали в комплексном лечении детей с алергодерматозами.

«Бетадерм» (бетаметазона дипропионат 0,05% и гентамицина сульфат 0,1%) выпускается в форме крема и мази в тубах по 15 г, относится к III группе ТКС (сильные КС).

Критерии выбора препарата «Бетадерм»:

- быстрое и мощное действие;
- повышенный профиль безопасности;
- комбинация с антибиотиком широкого спектра действия;
- две формы выпуска;
- хорошая дерматологическая переносимость.

Мощность и продолжительность действия «Бетадерма» обеспечивается не столько за счет фторирования, сколько благодаря тройному метилированию и этерификации, что обеспечивает высокую безопасность препарата. Так, по противовоспалительной активности он превосходит триамцинолон в шесть раз, при этом эффективная доза (в весовом эквиваленте) в 4—6 раз меньше.

Бетаметазона дипропионат является диэфиром, что обуславливает его высокую липофильность, а следовательно, быстрое и глубокое проникновение вглубь очага воспаления. Само по себе действующее вещество является своего рода пролекарством, имеющим слабое сродство с рецепторами клеток. Однако наличие в коже эстераз, которые расщепляют эфирные связи, приводит к активации стероида в месте действия: чем сильнее выражено воспаление, тем больше эстераз в его очаге. С другой стороны, чем больше липофилен стероид, тем в высшей концентрации он накапливается в клетках кожи и медленнее выходит из них в кровь, что обеспечивает повышенный профиль безопасности.

Согласно данным профессора Я.Ф. Кутасевич, комбинированные средства нормализуют биоценоз кожи у больных алергодерматозами, снижают риск развития пиококковых осложнений, которые значительно отягощают течение заболевания и могут требовать системного применения антибиотиков. Гентамицин — антибиотик широкого спектра

действия, резистентность микроорганизмов к которому развивается крайне медленно. Традиционным для дерматологической практики является сочетание гентамицина с ТКС группы бетаметазона, что и представлено в препарате «Бетадерм».

Выбор той или иной лекарственной формы определяется стадией заболевания, фазой воспалительного процесса, степенью выраженности кожных проявлений, локализацией процесса и другими обстоятельствами. «Бетадерм», имеющий две основные лекарственные формы — крем и мазь, можно эффективно использовать практически во всех фазах воспалительного процесса, стадиях заболевания и локализации процесса в широком возрастном диапазоне.

Хорошая дерматологическая переносимость «Бетадерма» обеспечивается за счет модификации основ препарата. Так, в основу крема входят хлоркрезол, спирт цетостеариловый, вазелин белый, парафин жидкий, цетомакрогол, калия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат, пропиленгликоль, динатрия версенат, хемодерм 841, вода очищенная; основа мази состоит из парафина жидкого, спирта ланолинового, спирта цетостеарилового, бутилгидрокситолуола, бутилгидроксианизола, вазелина белого. Многокомпонентность и сбалансированность основ «Бетадерма» обеспечивает достаточный увлажняющий эффект, что в сочетании с высокой липофильностью позволяет быстро и глубоко проникать действующим веществам в очаги поражения без пересушивания кожи.

Наличие в составе «Бетадерма» сильного ТКС обуславливает возрастные ограничения: он разрешен к применению у детей с двух лет.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 34 ребенка (в возрасте от 5 до 18 лет), 18 из которых имели различные заболевания кожи, осложненные вторичной инфекцией, 16 — атопический дерматит с импетигнизацией. В I группе давность заболевания составляла от 5—7 дней до 1 мес, во II группе — несколько лет с обострением в течение 2—4 нед. У всех детей местная терапия была частью комплексного лечения (диета, антигистаминные препараты, туалет кожных покровов, при необходимости — анилиновые красители местно). Задачей местной терапии было устранение зуда (в сочетании с антигистаминными препаратами), ускорение разреше-

ния элементов сыпи. Бетаметазона дипропионат обеспечивал противовосудный, противовоспалительный и антипролиферативный эффекты, а гентамицина сульфат — антимикробный. Препарат наносили 1 раз/сут, курс лечения не превышал 10—12 дней.

В I группе у 17 детей применялся «Бетадерм» в форме крема, у 1 ребенка с сопутствующей кератодермией — в форме мази. Во II группе у 14 пациентов была использована мазь и только у 2 (с более выраженной экссудацией) — крем.

Уже в 1-е сутки в обеих группах был отмечен положительный эффект — уменьшились зуд, гиперемия, отечность. В I группе зуд перестал беспокоить на 2—3-е сутки 12 пациентов, на 3—4-е — остальных 6 больных. Гиперемия и отечность исчезли у всех детей на 2—4-е сутки применения препарата. Во II группе зуд значительно уменьшился на 4—5-е сутки у 10 больных, на 6—7-е — у 6. Гиперемия и отечность уменьшились на 2—4-е сутки у всех пациентов, полностью элементы разрешились на 7—9-е сутки у 12 детей, на 11—12-е — у 4 (все дети старше 14 лет с давностью заболевания более 8 лет и склонностью к частым рецидивам).

Аллергические реакции на препарат не отмечены. Дальнейшее наблюдение за детьми (на протяжении 3—5 мес) не показало побочных воздействий «Бетадерма». Все больные отметили хорошую субъективную дерматологическую переносимость этого препарата.

#### Выводы

Для достижения быстрого и устойчивого терапевтического эффекта при лечении различных форм атопического дерматита детям разных возрастных групп целесообразно назначать местно комбинированные ТКС разной активности.

Для повышения безопасности лечения, особенно у детей младших возрастных групп, рекомендуется использовать ТКС с улучшенным профилем безопасности по так называемым щадящим схемам.

При выборе конкретного препарата немаловажную роль должны играть имидж компании-производителя и опыт применения ее препаратов.

Препарат «Бетадерм» производства компании «Ельфа» АО (Польша) может быть рекомендован как препарат выбора в комплексной терапии при острых и хронических дерматозах детского возраста.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аряев М.А., Клименко В.А., Кожемяка А.И., Фьоклін В.О. Атопічний дерматит у дітей.— К., 2006.
2. Бакстон П.К. Дерматология.— М.: Бином, 2005.— 176 с.
3. Калюжная А.Д. Принципиально новое направление в наружной терапии атопического дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 42—45.

4. Коляденко В.Г., Чершинов П.В. Комбіновані препарати групи бетаметазону в лікуванні алергодерматозів// Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1.— С. 31—34.
5. Кутасевич Я.Ф. Новые возможности лечения алергодерматозов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2006.— № 3.— С. 58—62.
6. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Ильина Н.И. и др. Клиническая алергологія.— М.: МЕДпресс-информ, 2002.— 624 с.

**ТОПІЧНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ В ДИТЯЧІЙ ДЕРМАТОЛОГІЇ:  
ПРОБЛЕМА ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ****Н.Г. Белаш**

У 34 дітей різних вікових груп, хворих на atopічний дерматит (гострий та хронічний), вивчено ефективність препарату «Бетадерм» у формі крему та мазі. Уже в першу добу лікування зменшилися свербіж, гіперемія, набряк. До кінця курсу лікування, що становив 10—12 днів, усі пацієнти одужали. Під час подальших спостережень не виявлено побічних ефектів «Бетадерму». Препарат можна рекомендувати для комплексної терапії при гострих і хронічних дерматозах у дітей.

**USING TOPICAL CORTICOSTEROIDS IN CHILDREN****N.G. Belash**

Efficacy of combine using of Betaderm cream and ointment were studied in 34 children with atopic dermatitis of different age groups. Already in the first day of treatment were reduced itch, hyperemia, oedema. Treatment lasted 10 – 12 days and was successful in all patients. Side effects of Betaderm weren't observed. Betaderm could be recommend as complex treatment in acute and chronic dermatoses in children.

УДК 616.5-002.828-092-08

## МАЛАСЕЗІЙНО-ОБТЯЖЕНІ ДЕРМАТОЗИ: АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ І ЗОВНІШНЬОЇ ТЕРАПІЇ

В.Г. Кравченко

Медико-консультативний центр «Медіпол», Полтава

**Ключові слова:** маласезійно-обтяжені дерматози, місцеве лікування.

У структурі загальної шкірної патології грибкові хвороби шкіри (дерматомікози) посідають друге місце, поступаючи лише піодермітам [7]. Відомо близько 100 000 видів грибів, 100 з яких спроможні стати збудниками хвороб у людей і тварин. І коло патогенних грибів у міру наукових пізнань поступово розширюється. Почастішали випадки реєстрації грибкових інфекцій, що зумовлено екологічними чинниками, широким і часто необґрунтовано безмірним вживанням антибіотиків, зокрема неадекватної антимікробної потужності, застосуванням імунодепресантів та інших лікарських препаратів, які порушують біоценоз мікробного пейзажу шкіри. У патогенезі дерматомікозів суттєвого значення надають порушенням секреторної функції шкіри при хворобах травного каналу, ендокринній патології, проблемам гепатобіліарної, нервової систем, імунодефіцитним станам тощо.

Єдиної і загально визнаної в усьому світі класифікації дерматомікозів наразі не існує, проте підґрунтя клінічної класифікації беззастережно вважають такі ознаки, як глибина уражень шкіри, ступінь місцевої запальної реакції організму та контагіозність захворювань [7, 9]. Донедавна яскравим представником поверхневих мікозів (кератомікозів) вважали добре відомий фахівцям висівкоподібний (різнобарвний) лишай, якому властиве паразитування грибів у роговому шарі епідермісу, відсутність вираженої запальної реакції та практична відсутність контагіозності. Проте і в минулі роки проблематиці різнобарвного лишая не приділяли значної уваги в науковому плані, обмежувалися лише періодичними повідомленнями про пошуки раціональніших методів і засобів лікування цієї «майже косметичної» патології. Що стосується інших представників поверхневих мікозів, таких як черепитчастий мікоз, пахвовий трихомікоз, вузлувата трихоспорія та інших, то їх у вітчизняній фаховій літературі описували переважно у фундаментальних академічних працях та підручниках з огляду на їхню епідеміологічну малозначущість у нашій кліматичній зоні. Однак сьогодні ми стаємо свідками того, що збудника різнобарвного лишая — *Pityrosporum ovale seu orbiculare* (стара назва) — занесено до обширної групи роду *Malassezia* із сімейства *Truptyococcaceae*, який об'єднує дев'ять видів грибів: *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. pachidermatis*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. sloofiae*, *V. dermatitis* та *M. equi* [2, 3, 12, 19].

Справді, маласезіози — відносно новий термін, що узагальнює в окремій групі низку захворювань шкіри та її придатків, спричинених дріжджоподібними ліпофільними грибами роду *Malassezia*. Найвідомішими сьогодні клінічними виявами маласезійно-обтяжених дерматозів (МОД) є, окрім висівкоподібного лишая, простий пітиріаз волоссяної частини голови (лупа), простий поширений та обмежений пітиріаз шкіри тулуба і кінцівок, ксеродермія і кероз, чорні комедони, себорейний дерматит шкіри голови, тулуба і кінцівок. Вважається, що маласезійна інфекція виявляється зазвичай не однією, а кількома окремими клінічними формами, які різняться характером перебігу та механізмом розвитку [1, 2, 4, 5, 17]. Достеменних даних про поширеність МОД немає, але зважаючи на очевидне поширення таких відомих його форм, як лупа, висівкоподібний лишай, себорейний дерматит, ксеродермія, чорні комедони, можна погодитись із думкою багатьох дослідників, що ці хвороби потрібно розглядати як пандемію [3—5, 12, 13 та ін.]. Вважається, наприклад, що від лупи страждає половина населення планети, причому в чоловіків лупа зустрічається частіше, ніж у жінок. За статистикою, на шкірі голови людини в середньому перебуває приблизно 10 млн грибів роду *Malassezia globosa*. Вони живляться секретом сальних залоз, саме тому лупа вперше виникає у підлітків, оскільки саме в пубертатному періоді сальні залози розпочинають функціонувати на повну потужність. Грибок не здатний самостійно продукувати жирні кислоти, тому цілком залежить від шкірного себума. Те, що грибок *M. globosa* є причиною виникнення лупи, з'ясувалося років п'ять тому. Дослідженнями, які провів міжнародний колектив вчених кампанії Proctor and Gamble та опублікував їхні результати в науковому виданні Proceedings of the National Academy of Sciences, розшифровано генетичний код цього гриба. Встановлено, що його геном у 300 разів менший за людський і складається лише із 4285 генів. Вчені з'ясували також, що грибок виробляє 8 різновидів ліпази, а також 3 види фосфоліпази. Саме у впливах на ці білки — ферменти, на думку дослідників, криється секрет успішного виведення лупи [20].

Безумовна клінічна значущість МОД полягає також у тому, що вони нерідко поєднуються з низкою інших дерматологічних хвороб (екзема, псоріаз,

атопічний дерматит, розацеа, вугрова хвороба), внутрішньою патологією, доброякісними та злоякісними неоплазіями [2, 3—5, 6, 12, 13, 16], однак ще невідомо, яку роль вони при цьому відіграють.

Грибам роду *Malassezia* властива надзвичайна резистентність не тільки до екологічних чинників, що зумовлює його надзвичайно велику пристосовуваність у зовнішньому середовищі, а й до лікарських засобів. Саме це породжує відомі труднощі в лікуванні при МОД, спонукає до удосконалення способів і засобів комплексної антимікотичної терапії [1, 2, 3, 18].

Маючи переконання в потребі комплексного підходу в терапії МОД, з урахуванням стану окремих ланок гомеостазу організму, слід визнати також важливість пошуку найефективніших методів місцевої терапії. Спектр локально-терапевтичних засобів доволі широкий і включає як добре відомі «класичні» (саліциловий 2—5% спирт, метод Дем'яновича, 10—20% розчин бензил-бензоату, 10% сірчано-саліцилової мазь), так і сучасніші новітні препарати. Серед останніх слід назвати крем і спрей «Ламізил», «Тербізил», «Екзифін» та інші похідні тербінафіну. При поширених формах захворювання з частими рецидивами рекомендують навіть внутрішнє вживання системних антимікотиків [2, 6, 7].

Підставою для спроб застосування як локальну антималасезію терапію антисептичного препарату «Цидипол» слугували результати наших раніше відомих досліджень, які засвідчили його високу антифунгальну (фунгістатичну і фунгіцидну) активність проти грибів-дерматофітів: *M. canis*, *Trichophyton rubrum* та дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans* [8, 9, 10]. Перші спроби клінічного застосування «Цидиполу» розпочалися приблизно 15 років тому, і в несистематичних спостереженнях простежувався цілком позитивний терапевтичний ефект препарату при мікроспорії, руброфітії, кандидозі шкіри і слизових оболонок, а також при атопічному дерматиті, екземі та псоріазі. Позитивний ефект дії «Цидиполу» при негрибкового походження дерматозах великою мірою можна пояснити саме достатньою дією його на гриби роду *Malassezia*, присутніх на ушкодженій шкірі, як невід'ємного патогенетичного чинника.

Далі наводимо результати нашого регламентованого цільового клініко-лабораторного дослідження хворих на МОД з поглибленим вивченням окремих ланок гомеостазу організму. Загалом під спостереженням перебували 57 хворих з МОД віком від 14 до 63 років. Хворих чоловічої статі було 23, жіночої — 34. За діагнозами пацієнти розподілялися так:

висівкоподібний лишай	17
простий пітиріаз волоссяної частини голови (лупа)	19
розацеа	6
пітиріаз поширений шкіри тулуба і кінцівок	8
пітиріаз обмежений шкіри тулуба і кінцівок	4
кероз та екзематида Дар'є	2
себорейний дерматит волоссяної частини голови і шкіри обличчя	5
чорні комедони	5
атопічний дерматит	7

псоріаз дисемінований у постпрогресивній стадії	9
екзема поширена в хронічній стадії	8
вульгарні вугри	5

У більшості пацієнтів виявлено комбінації кількох клініко-нозологічних форм шкірної патології: висівкоподібний лишай і себорейний дерматит — у 3, розацеа і себорейний дерматит — у 2, розацеа і лупа — в 1, пітиріаз поширений шкіри тулуба і кінцівок та комедони — у 3, атопічний дерматит і простий пітиріаз волоссяної частини голови — у 4, псоріаз дисемінований і пітиріаз обмежений шкіри тулуба і кінцівок — у 4, екзема і простий пітиріаз волоссяної ділянки голови — у 4. Діагноз МОД встановлювали на підставі виявлення псевдоміцеліальної та дріжджоподібної форм гриба під час бактеріоскопічних досліджень з урахуванням клінічної картини дерматозу.

Усі хворі проходили комплексне клініко-лабораторне обстеження, включаючи дослідження органів травлення, сечостатевої, гепатобіліарної систем (УЗД), загально-клінічні дослідження крові й сечі. У разі потреби проводили поглиблені уточнювальні дослідження з консультаціями фахівців суміжних спеціальностей. Вивчення характеру харчування пацієнтів за аналізом раціонів триденного найтипівішого харчування засвідчило, що воно в більшості (87%) було високоенергетичним. Основні продукти — вуглеводи, жири, білки рослинного походження. Зовсім недостатнім було вживання білків тваринного походження, а також свіжих овочів і фруктів.

На підставі результатів клініко-лабораторних досліджень у більшості пацієнтів діагностовано супутні хронічні захворювання органів травлення, переважно гепатобіліарної системи: у 21 — стеатогепатит неалкогольного походження (пацієнти не зловживали алкоголем і не хворіли на вірусні форми гепатиту), у 2 — гастродуоденіт, у 14 — дискінезію жовчного міхура, у тому числі в одного — камені в жовчному міхурі, у 11 — атонію товстої кишки. У 36 пацієнтів зареєстровано підвищену масу тіла, у 19 — часте і тривале вживання різних медикаментів, у 22 — дисбактеріоз кишечника. Вивчення показників функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит засвідчило виражені зміни печінкових проб. Зокрема, виявлено підвищений вміст у крові загального білірубіну ( $27,6 \pm 0,35$ ), активності трансаміназ — АЛТ ( $1,90 \pm 0,11$ ) і АСТ ( $0,51 \pm 1,66$ ), лужної фосфатази ( $2,91 \pm 0,22$ ), зменшений вміст альбуміну ( $38,4 \pm 0,14$ ). Виявлено також порушення ліпідного обміну (підвищений рівень загального холестерину —  $7,63 \pm 0,32$ , ліпопротеїдів низької щільності —  $5,70 \pm 0,21$ , тригліцеридів —  $3,81 \pm 0,21$  та зниження ліпопротеїдів високої щільності —  $0,96 \pm 0,19$ ). Під час дослідження морфології периферійної крові у більшості хворих значних відхилень у вмісті еритроцитів, гемоглобіну і лейкоцитів не встановлено. У загальних аналізах сечі даних про патологію сечовивідної системи не виявлено.

Пацієнтам проводили комплексне лікування з обов'язковим урахуванням корекції супутньої патології. Зокрема, при стеатогепатиті одночасно з

призначенням відомих гепатопротекторних засобів («Карсил», «Легалон», «Сілібор») у 16 хворих ми застосували 100% сік «Табарі Ноні» виробництва Joy Products S. 81 Costa Rica тропічного плоду *Moringa citrifolia*, який росте в Коста-Ріці та деяких інших тропічних країнах. Рослина належить до сімейства маренових. З лікувальною метою використовують 100% без розбавлення сік, який містить значну кількість біологічно активних речовин, таких як вітаміни, мінерали, зокрема і магній, похідні антрахінону — моріндон, алізарин, каротиноїди, терпени, рослинні стиролі, урсолову, каприлову кислоти, амінокислоти й багато інших. Сік багатий на фолієву кислоту, про що свідчить назва рослини. Моринда є також багатим джерелом антиоксидантів та особливої біологічно активної речовини — проксероніну — попередника надзвичайно важливого для життєдіяльності організму людини алкалоїда ксероніну. Відомо, що саме ксеронін активізує неактивні протеїни й максимально потенціє біологічну спроможність клітин організму. В експериментальних дослідженнях встановлено потужний вплив соку «Табарі Ноні» на імуногенез, а також його антиоксидантні властивості, а в клінічних умовах — ефективність при захворюваннях печінки [11, 14, 15]. Сік призначали по 30 мл (дві столові ложки) щоденно натще. Особам з масою тіла понад 80 кг сік призначали додатково по 1 столовій ложці не раніше, ніж через 2—3 год після їди (зазвичай увечері). За курс лікування хворі споживали переважно одну пляшку соку (1 л). Як місцеву терапію при МОД використовували антисептичний комплекс «Цидипол», яким змащували уражену шкіру двічі на день. Курс лікування тривав від 7 до 14 днів залежно від динаміки дерматологічного процесу. Проведене комплексне лікування дало можливість не тільки поліпшити загальний клінічний стан пацієнтів, зокрема внутрішньосоматичний статус (зі статистично вірогідним поліпшенням вивчених лабораторних показників), а й досягти досить висо-

кого дерматотропного ефекту. Так, вияви висівкоподібного лишая повністю припинились у всіх хворих протягом 6—10 днів, рецидивів захворювання не спостерігалось близько 4 міс у 15 із 17 хворих. Повторне лікування і застосування профілактично-гігієнічних заходів (гаряче прасування нижньої білизни, часта зміна білизни тощо) у двох інших пацієнтів призвело до стійкого одужання. У випадках лупи, себорейного дерматиту) після 7—10-денного змащування препарату в шкіру протягом 20—30 хв (на ніч) не тільки припинилося лущення шкіри, а й зник характерний для цих дерматозів свербіж. Застосування «Цидиполу» при інших МОД дало змогу значно зменшити явища ксерозу шкіри та інші вияви загального пітиріазу. Застосування «Цидиполу» при дерматозах типу псоріаз, атопічний дерматит, екзема, розацеа, вульгарні вугри мало позитивний вплив на їхній перебіг, на наш погляд, завдяки антималасезійній дії антисептичного засобу. Ми вважаємо за доцільне рекомендувати «Цидипол», особливо в міжрецидивний період, забезпечуючи тим самим від провокувального впливу грибів на загострення хвороби.

**Висновки**

Маласезіози потребують сьогодні значно більшої уваги, ніж це було раніше. Розроблення нових терапевтичних підходів і засобів лікування є актуальними. Хворі на МОД потребують комплексного лікування з урахуванням супутньої патології, особливо з боку органів гепатобіліарної системи, передусім неалкогольних стеатогепатитів, дискінезій жовчовивідних шляхів та дисбактеріозу кишечника. У комплексному ліванні МОД заслуговує на увагу застосування нового гепатопротекторного засобу рослинного походження 100% соку «Табарі Ноні». При МОД, а також при розацеа, вульгарних вуграх, атопічному дерматиті, псоріазі й екземі добрий терапевтичний ефект забезпечується зовнішнім застосуванням антисептичного препарату «Цидипол».

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Арзуманян В.Г., Мокроносова М.А., Гервасієва В.В. Дрожжеподібные грибы рода *Malassezia* (*Pityrosporum*) // Вест. Рос. акад. мед. наук.— 1998.— № 5.— С. 44—47.
2. Брагуца Е.В. Лечение хронических резистентных форм грибковых поражений кожи (маласезиозы и микозы стоп) с применением комбинированной терапии препаратом «Тербизил» // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1 (24).— С. 57—59.
3. Горбунцов В.В. Маласезиоз кожи // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2001.— № 1 (4).— С. 138—145.
4. Горбунцов В.В. Підвищення ефективності лікування хворих на маласезіоз шкіри // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2006.— № 1—2 (9).— С. 9—14.
5. Горбунцов В.В. Особливості показників мінерального обміну у хворих на маласезіоз шкіри // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2006.— № 3—4 (9).— С. 21—25.
6. Джибріль Васим. Комплексна терапія хворих на розацеа, яке поєднується з маласезіозом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2004.— 134 с.

7. Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М., 2000.— 638 с.
8. Кравченко А.В. Антимікотична, трихомонацидна та контрацептивна дія противенеричного препарату цидипол: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1996.— 158 с.
9. Кравченко В.Г. Шкірні та венеричні хвороби: Підручник для студентів медичних вузів.— К., 1995.— 301 с.
10. Кравченко В.Г., Макарова Е.А. Застосування цидиполу як засобу зовнішнього лікування мікроспорії // Актуальні проблеми медицини і біології.— 1993.— Вып. 4.— С. 148—149.
11. Момтож Є.М., Гусакова В.А., Кравченко В.Г., Ненюкова О.В. Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів за умов впливу соку Табарі Ноні // Медичний радіологічний журнал.— 2007.— № 4.— С. 36—39.
12. Новое в систематике и номенклатуре грибов / Под ред. Ю.Т. Дьяконова, Ю.В. Сергеева.— Медицина для всех, 2003.— 496 с.
13. Феготов В.П., Горбунцов В.В. Грибы как осложняющий фактор дерматозов... // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2006.— № 1—2(9).— С. 5—8.

14. Харченко Н.В., Амосова Г.А. Отчет по клиническому испытанию 100% сока Табары Нони.— К.: КМАПО, 2006.— 18 с.

15. Чекман І.С., Горчакова Н.О. Дослідження гострої токсичності та антиоксидантних властивостей порошку та 100% соку Табарі Ноні: Звіт про науково-дослідницьку роботу.— К: НМУ ім. О.О. Богомольця.— 22 с.

16. Caputo R. A new era in the treatment of pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis.— 2002.— Vol. 16.— P. 95—99.

17. Caputo R. The role of Malassezia in superficial skin disease // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2000.— Vol. 14.— P. 90—92.

18. Faergemann J. Lipophilic yeasts in skin diseases // Sem. Dermatol.— 1985.— Vol. 4, N 3.— P. 173—184.

19. Mirza S.H. et al. Role of malassezia yeast (Pityrosporum) in seborrhoeic dermatitis // J. Coll. Physicians Surg. Pak.— 2005.— Vol. 15, N 12.— P. 771—773.

20. Korrespondent.net. Ученые расшифровали генетический код гриба, приводящего к перхоти.

### **МАЛАССЕЗИЙНО-ОТЯГОЩЕННЫЕ ДЕРМАТОЗЫ: АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ И МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ**

**В.Г. Кравченко**

В статье сообщается о 57 больных малассезийно-отягощенными дерматозами, у большинства из которых установлена комбинация различных проявлений этой патологии. Подчеркивается, что больные малассезийно-отягощенными дерматозами требуют комплексного лечения с учетом сопутствующей патологии, особенно со стороны гепатобилиарной системы.

### **MALOSEZIUNY COMPLICATED DERMATOSES: AN ALTERNATIVE METHODS OF PATHOGENICAL AND TOPICAL TREATMENT**

**V.G. Kravshenko**

Information about 57 patients with maloseziuny complicated dermatoses given in the article. Combination of the different variations of this pathology was found in most of these patients. Emphasized that patients with this pathology need complex treatment taking into account concomitant diseases, especially pathology of the hepatobiliary system.

УДК 616.5-002.828-08-001.76

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова, И.А. Безрученко

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков

**Ключевые слова:** микозы, лечение, сертраконазол.

Грибы возникли намного раньше человечества. Они научились выживать и приспосабливаться в различных условиях окружающей среды, пережив множество климатических изменений. Именно это обуславливает интерес к проблеме вызываемых ими заболеваний, прежде всего чрезвычайной распространенностью грибов в мире и необычайной частотой, превосходящей все остальные инфекционные заболевания вместе взятые. Поэтому борьба с патогенными грибами и является сложнейшей медицинской задачей. Более того, это исключительно широкая, гетерогенная и комплексная группа заболеваний имеет отношение практически ко всем медицинским дисциплинам. Тому способствует, с одной стороны, этиологическая и нозологическая неоднородность возбудителей (более 100 патогенных микроорганизмов, патологические изменения от поверхностных и безвредных до тяжелых, глубоких и опасных для жизни), с другой — фармакотерапевтическая устойчивость грибов (в том числе и от того, что в большинстве случаев микозы развиваются как вторичные на фоне уже имеющегося заболевания) и, наконец, с третьей — склонность к рецидивам и реинфекции (повсеместная распространенность, приводящая к более или менее постоянному риску повторного заражения). Распространенность грибковых поражений кожи, волос и ногтей чрезвычайно велика и по современным данным составляет 20—25% населения земного шара. В Украине встречаемость этой патологии в последнее десятилетие выросла в 2,3 раза. При этом как отечественные, так и зарубежные авторы отводят главную роль дерматомицетам, как этиологическому фактору. Ведущее место среди дерматомицетов по распространенности и патогенности занимает *Trichophyton rubrum* — на долю этого возбудителя приходится более 80% случаев [1, 2].

### Предрасполагающие факторы развития микозов

- Ухудшение экологической ситуации, социально-экономических условий жизни
- Миграция населения (развитие туризма, отдыха)
- Недостаточная санитарно-просветительная работа среди населения
- Недостаточный контроль за санитарным состоянием спортивных клубов, бассейнов, саун, маникюрных и педикюрных кабинетов
- Наличие интеркуррентных заболеваний, прежде всего требующих постоянного приема кор-

тикостероидов, цитостатических препаратов, антибиотикотерапии:

- туберкулез;
- онкопатология;
- СПИД;
- тяжелая дерматологическая патология: пузырьные дерматозы, тяжелые формы псориаза, распространенные формы заболеваний соединительной ткани, лимфомы кожи и др.;
- сахарный диабет;
- нарушение периферического кровообращения;
- заболевания, обуславливающие вторичные иммунодефицитные состояния.

Влияние грибковой инфекции на организм не ограничено локальными изменениями кожи и ее придатков и субъективными неприятными ощущениями, а может вызывать выраженные ответные иммунологические и аллергические реакции. Длительно существующие микозы кожи способствуют повышению:

- частоты аллергических осложнений — в 3 раза;
- гиперкератических и папилломатозных изменений кожи — в 2 раза;
- бактериальных осложнений, в частности бактериального целлюлита, в 3 раза, при частом рецидивировании которого может возникнуть грозное осложнение — лимфостаз.

По мере возрастания роли грибов как возбудителей заболеваний разрабатывали и совершенствовали средства лечения при грибковых инфекциях. Введение в терапевтическую практику первых производных имидазола явилось началом нового периода в лечении пациентов с грибковыми заболеваниями, характеризующегося применением препаратов широкого спектра действия, подавляющих рост грибов.

К сожалению, известные препараты с выраженным фунгистатическим действием имеют ряд недостатков. Наиболее существенный из них — значительный процент рецидивов. Это может быть обусловлено приостановкой лечения из-за недисциплинированности больных или непереносимости препарата. Кроме того, нередко выявляются грибы, нечувствительные к отдельным препаратам. С другой стороны, лечение общеизвестными препаратами довольно часто сопровождается нежелательными реакциями.

Поэтому проблема микозов остается одной из наиболее актуальных в дерматологии, поскольку требует совершенствования как лечебных, так и про-

тивозидемических мероприятий. Все это объясняет необходимость разработки новых противогрибковых средств. Целью этих исследований явилось создание препаратов с улучшенными свойствами, а именно:

- 1) широким спектром действия, включающим резистентные грибы;
- 2) фунгицидной активностью как *in vitro*, так и *in vivo*, определяющей меньшую частоту рецидивов.
- 3) минимальной токсичностью как на локальном, так и на системном уровнях;
- 4) удобством применения, которое определяется длительностью действия и величиной дозы, так чтобы не снижалось качество жизни пациентов.

С учетом этих требований был разработан противогрибковый оригинальный препарат «Залаин» для наружного лечения при микозах с уникальной молекулой, включающей соединения имидазола и бензотиофена. Азоловая структура препятствует синтезу эргостерола — одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки, то есть обеспечивает текучесть или «подвижность» мембраны грибковой клетки. Бензотиофеновая группа (конкурентный антагонист триптофана), которая, в свою очередь, провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, образование в ней воронок и пор, массивный выход цитоплазмы и АТФ, что приводит к ее гибели, то есть оказывает фунгицидное действие. Бензотиофен обладает высокой липофильностью, чем усиливает проникновение сертаконазола в кожу и ее придатки.

Сертаконазол (INN) является противогрибковым препаратом для местного применения с новой химической структурой: 3,7-двузамещенный бензотиофен, один радикал которого содержит хорошо известную азоловую группировку.

Замысел молекулы сертаконазола базируется на создании новой химической структуры — бензотиофена, являющегося фрагментом препарата. Было показано, что эта структура обладает значительной противогрибковой активностью, меньшей токсичностью по сравнению с другими веществами, часто используемыми в клинике, и высокой липофильностью, то есть всеми характеристиками, определяющими эффективность и безопасность вещества.

Изучение различных модификаций молекулы привело к специальному двойному замещению в структуре бензотиофена. Все опыты, проведенные группой Феррер Исследовательского центра, показали противогрибковую активность 3,7-двузаме-

щенных бензотиофенов. Эта зависимость между строением и активностью, подтвержденная различными авторами, является важным открытием как структурная модель для создания новых противогрибковых средств. Противогрибковая активность оказалась максимальной и более однородной, когда заместителями были хлор и уже известный азоловый радикал, что использовано при создании молекулы сертаконазола.

Сертаконазол обладает первичной фунгицидной активностью, минимальная фунгицидная концентрация (МФК) приближается к минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Чем меньше индекс фунгицидности (ИФ) (отношение МФК к МИК), тем выше фунгицидная активность противогрибкового препарата. Для сертаконазола ИФ приближается к единице, что обуславливает его эффективность. Препарат получил премию Галена за разработку в области фармакологии, в 2003 г. препарату «Залаин» присуждена премия Европейской фармакопеи, которая признала его лучшим лекарством в Испании. В 2004 г. препарат был одобрен FDA [3, 4].

#### Материалы и методы исследования

Исследована чувствительность к препарату *in vitro* на культуре грибов, выделенных от больных методом «колодцев», при этом зона задержки грибов в 15 мм рассматривается как достаточная чувствительность, в 25 мм — как высокая. В результате исследования были получены следующие диаметры зоны задержки роста культур:

- *Trichophyton rubrum* — 28 мм;
- *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* — 25 мм;
- *Candida albicans* — 40 мм.

Полученные данные свидетельствуют о высокой фунгицидной активности крема «Залаин» в отношении исследуемых возбудителей. Это позволило нам проводить дальнейшие исследования по изучению терапевтической эффективности этого препарата у больных при патологии, представленной в табл. 1. Под наблюдением находилось 27 больных различными микозами.

При сборе анамнеза и объективном обследовании всех больных была выявлена следующая сопутствующая патология:

- варикозный симптомокомплекс — 5;
- онкопатология — 1;
- сахарный диабет 2 типа — 3.

Таблица 1. Распределение больных по нозологическим единицам и виду возбудителя

Нозологическая единица	Возбудитель	Количество больных
Микоз стоп	<i>Trichophyton rubrum</i>	12
Микоз стоп	<i>Trichophyton mentagrophytes var interdigitale</i>	3
Микоз стоп	<i>Epidermophyton floccosum</i>	3
Разноцветный лишай	<i>Malassezia furfur</i>	5
Кандидозное поражение крупных складок	<i>Candida albicans</i>	4

Таблица 2. Терапевтическая эффективность крема «Залаин» при микозах

Нозологическая единица	Количество больных	Наступление эффекта, день			
		7—14-й	15—21-й	22—28-й	Без эффекта
Микоз стоп	18	7	8	2	1
Разноцветный лишай	5	—	4	1	—
Кандидозное поражение крупных складок	4	3	1	—	—
Всего	27	10 (37,1%)	13 (48,1%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)

У шести пациентов с микозами стоп патологический кожный процесс сопровождался выраженным гиперкератозом; этим больным было рекомендовано проведение отслойки гиперкератотических масс. Однако в наших наблюдениях 3 больных в силу различных факторов не выполнили назначение (отслойка не проведена), что послужило значительным увеличением сроков элиминации возбудителя.

Поэтому хотелось бы еще раз обратить внимание на то, что при выраженном гиперкератозе стоп необходима перед началом лечения отслойка гиперкератотических масс для уменьшения сроков терапии и повышения ее эффективности. Это еще раз подтверждают наши наблюдения, так как при проведении отслойки и у больных без проявлений гиперкератоза сроки элиминации грибов наступали значительно раньше, в среднем на 7—14-е сутки, тогда как без этой процедуры полная клиническая ремиссия с негативацией возбудителя наступала через 4 и более недели.

**Результаты и их обсуждение**

В ходе исследования мы не добились положительного результата лишь у одного пациента (больной Б., 67 лет, а. к. № 1263), у которого микоз стоп протекал на фоне выраженного варикозного симптомокомплекса (окклюзия магистральных сосудов II ст.), а также приема цитостатиков (состояние после хирургического лечения по поводу заболевания кишечника), однако после шестинедельного курса лечения кремом «Залаин» отмечалось значительное клиническое улучшение: купирование зуда, гиперемии, эпителизация трещин, но элиминация грибов не достигнута.

Следует также отметить, что увеличиваются сроки терапии больных микозами при некомпенсированном сахарном диабете. Так, у больной К., 56 лет, страдающей сахарным диабетом 2 типа более 15 лет (уровень глюкозы в крови 10,2—14,7 ммоль/л), нам удалось достичь клинической и микологической ремиссии при лечении микоза стоп на 35-е сутки терапии кремом «Залаин» после консультации и назначения эндокринологом глюкозоснижающих препаратов.

При лечении больных разноцветным лишаем сроки элиминации составляли 14—16 сут.

Надо отметить, что мы применяли крем «Залаин» у больных вульгарной пузырчаткой при осложнении кандидозной и бактериальной инфекциями. Пациенты не отмечали чувства болезненности и жжения даже при нанесении препарата на эрозивные очаги. Клиническое улучшение наступало уже на 3-и сутки применения крема: уменьшение гиперемии, купирование отделяемого, на 7—10-е сутки разрешилась вторичная инфекция, то есть грибы элиминировали.

В результате проведенной работы мы пришли к выводу, что препарат обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении больных микозами стоп, разноцветным лишаем, кандидозным поражением крупных складок. Данные представлены в табл. 2.

Приведенные данные демонстрируют высокую терапевтическую эффективность крема «Залаин» при различных микозах: клинической и микологической ремиссии достигли у 96,3% пациентов. Следовательно, «Залаин» является препаратом выбора в лечении грибковых поражений кожи.

**Выводы**

Крем «Залаин» является высокоэффективным лекарственным средством при лечении микозов кожи.

При исследовании *in vitro* выявлены диаметры зон задержки роста в диапазоне от 25 до 40 мм, что свидетельствует о высокой фунгицидной активности препарата.

Основа препарата оказывает смягчающее и обезболивающее действие на кожу.

Препарат не вызывает местных раздражающих и аллергических реакций при наружном применении.

Крем равномерно наносится на покров, не обладает неприятным запахом, не пачкает белья, быстро впитывается, не оставляя следов на коже.

«Залаин» следует назначать как для первичной, так и вторичной профилактики микозов кожи в связи с тем, что при однократном нанесении препарата сертаконазол сохраняется в течение 48 ч.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Залаїн — ефективний протигрибковий засіб // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 4 (23).— С. 78—81.

2. Мамчур В.И., Федотов В.П., Мамчур Л.А., Дюгюн А.Д. Этиотропная фармакотерапия микозов.— Днепропетровск, 2000.— 163 с.

3. Chronic Toxicity Studies of sertaconazole after Oral Administration to Rats Ferrets / Romero A., Viillamayor F., Grau M.T., Sacristan A., Ortiz J.A.— *Arzneim.— forsch // Drug. Res.*— 1992.— 42, 5a.— P. 732—738.

4. Fidel P.L., Vazquez J.A., Sobel J.D. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans* // *Clin. Microbol. Rev.*— 1999.— Vol. 12 (1).— P. 80—96.

## НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ГРИБКОВИХ УРАЖЕНЬ ШКІРИ

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Маштакова, І.А. Безрученко

З урахуванням сучасних вимог було розроблено протигрибковий оригінальний препарат «Залаїн» для зовнішнього лікування хворих на мікоз. Під час дослідження *in vitro* виявлено високу фунгіцидну активність препарату. Він не має побічних ефектів. «Залаїн» необхідно призначати як для первинної, так і для вторинної профілактики мікозів шкіри.

## NEW TREATMENT METHODS OF SKIN MYCOSES

Ya.F. Kutasevisc, I.A. Mashtakova, I.A. Bezruchenko

A new antimycotic Zalain for the topical treatment of mycoses were made. *In vitro* were showed hight fungicidal activity. Zalain haven't side effects and could be used as first and second prophylaxis of skin mycoses.

УДК 616.5-002.828-08-031.84

## ДО ПРОБЛЕМИ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ ОНІХОМІКОЗІВ

*О.І. Зайченко, О.О. Ващенко, Т.Г. Калинюк, К.Ф. Ващенко*

Львівський обласний шкірно-венерологічний диспансер  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Ключові слова:** оніхомікоз, місцеве лікування, лікарські препарати, протигрибкові лаки.

Грибкові ураження нігтів (оніхомікози) належать до найпоширеніших дерматологічних захворювань. Їх виявляють у 10—15% населення, а серед людей старшого віку — майже у 30% [3, 8, 13, 16].

Лікування оніхомікозів тривале і потребує комплексного підходу. Застосовують системну терапію, місцеву і комбіновану [2, 5, 16].

Місцеву терапію призначають переважно хворим із поверхневою формою оніхомікозу, початковими явищами дистальної форми або ураженнями поодиноких нігтів, а також у разі протипоказань до застосування антимікотиків системної дії. В інших випадках ефективніше системне лікування [8].

Місцева терапія дає змогу створювати на поверхні нігтя дуже високі концентрації протигрибкового засобу. Такі концентрації, фунгіцидні для більшості збудників оніхомікозів, неможливо створити в разі системного призначення ліків, оскільки системні антимікотики токсично діють на організм хворого. Місцево препарат не всмоктується в системний кровообіг, тому таке лікування безпечне. Таким чином, головна перевага місцевої терапії — відсутність побічних і токсичних ефектів, які спостерігаються. Друга перевага — ширший спектр застосування практично будь-якого місцевого антимікотика, бо його концентрація перевищує концентрацію системних засобів на 3—4 порядки [5].

Місцеві препарати можна використовувати для протирецидивної профілактики після лікування системним засобом, окрім того, місцева терапія дає змогу розширити етіологічні показання до застосування системного препарату вужчого спектра дії [5].

Недоліком місцевої терапії є те, що нанесений на поверхню нігтя препарат не завжди досягає збудника — гриба, розташованого у нігтьовому ложі, й тим більше в матриксі. Щоб довести засіб до ураженого нігтьового ложа, при явищах гіперкератозу призначають кератолітики, видаляють нігтьову пластинку, чистять ложе. Якщо уражений матрикс, лікування тільки місцевими засобами неефектив-

не. Ушкодження багатьох або усіх нігтів потребує призначення системних препаратів [4, 5, 13].

Проте найефективніше комплексне лікування, яке включає системні антимікотики, місцеву терапію, засоби, які поліпшують ріст нігтьових пластинок і кровообіг [6, 9, 11]. Це дає змогу зменшити дози та скоротити термін призначення системного препарату, тим самим зменшуючи і ризик побічних ефектів.

Місцеві протигрибкові препарати містять дуже високі концентрації діючих речовин, що володіють активністю проти грибів-збудників оніхомікозу. Але, як уже зазначалося, ці високі концентрації створюються лише на поверхні нігтьової пластинки, а в нігтьове ложе, де розміщуються найжиттєздатніші гриби, діючі речовини-антимікотики не завжди проникають в ефективних концентраціях. На сьогодні відомо два варіанти розв'язання цієї проблеми.

Традиційний підхід — використання допоміжних засобів, що видаляють уражені зроговілі структури нігтя. Цей підхід ефективний, але не завжди прийнятний для пацієнта, тому що займає багато часу.

Другий варіант лікування оніхомікозів — застосування спеціальних сучасних засобів, які мають ліпшу порівняно з традиційними препаратами проходність через нігтьову пластинку (лаки для нігтів).

Нині застосовують тільки три протигрибкові засоби, спеціально розроблені для місцевої терапії оніхомікозів: лаки для нігтів «Батрафен» і «Лоцерил» та набір для лікування нігтів «Мікоспор», що містять антимікотики, відповідно циклопірокс, аморолфін та біфоназол (таблиця) [1, 2, 5].

В Україні зареєстровано розчин для зовнішнього застосування, крем і набір для лікування нігтів «Мікоспор», до якого входить мазь, пластир, пристрій для дозування мазі та шабер.

В 1 мл розчину для зовнішнього застосування міститься 10 мг біфоназолу (1%); випускають у флаконах по 15, 20, 35 мл.

Таблиця. Протигрибкові засоби, спеціально розроблені для місцевої терапії оніхомікозів

Препарат	Регулярність застосування	Середня тривалість застосування
«Батрафен» (8% циклопірокс)	Через день	До 6 міс
«Лоцерил» (5% аморолфін)	1 раз на тиждень	6 або 12 міс
«Мікоспор» (1% біфоназол + 40% сечовини)	1 раз на день	1—2 тиж

В 1 г крему міститься 10 мг біфоназолу (1%), випускають у тубах по 15, 20, 35 г.

До набору для нігтів входить 1% мазь у тубі по 10 г з дозатором, водостійкі лейкопластирі і шкребок. У 1 г мазі міститься 10 мг біфоназолу і 400 мг сечовини [1].

Крем і розчин наносять на уражені ділянки шкіри 1 раз, на ніч. Середня тривалість лікування — 3 тиж.

Набір для нігтів застосовують так: потрібно вмити ногу або руку в теплій воді, насухо витерти. Смужку мазі тонким шаром наносять, не втираючи, на ніготь, покриваючи всю поверхню пластинки, потім приклеюють пластир на 24 год. Після зняття його пальці тримають у теплій воді близько 10 хв, потім розм'якшену інфіковану частину нігтя віддаляють шабером. Нігті висушують і знову накладають мазь під пластир. Лікування продовжують до оголення гладенького нігтьового ложа, середня тривалість лікування становить 7—14 днів. Після такого курсу терапії рекомендовано наносити на нігтьове ложе крем «Мікоспор» 1 раз на добу протягом 4 тиж, щоб уникнути рецидиву [1, 10].

Сучасними засобами для місцевої терапії оніхомікозів є лаки. В такій формі антимікотик краще проникає через нігтьову пластинку всередину, в ложе нігтя. Плівка лаку, застигаючи на поверхні нігтя, перешкоджає випаровуванню препарату з нігтя і створює бар'єр для інфекції [7, 18, 19].

Завдяки герметизації і тиску на нижні шари шкіри лаки забезпечують глибоку дію і розсмоктування інфільтратів, поліпшують проникнення лікарських речовин, забезпечують пролонговане вивільнення їх [19].

Головна перевага сучасних лаків для лікування оніхомікозів у тому, що їх можна наносити одразу на нігтьову пластинку, не видаляючи її. Інші препарати не можуть проникати через нігтьову пластинку і потребують попереднього її видалення або принаймні значного потоншення [2, 17, 19]. Особливості сучасних протигрибкових лаків для нігтів дали підставу закордонним авторам називати ці засоби «системами постачання препаратів через ніготь» (transungual drug delivery systems).

Лак «Лоцерил» містить 5% аморолфіну, випускають у флаконах по 5 мл. В упаковці міститься 60 тампонів для очищення, змочених 70% ізопропіловим спиртом, у пакетах із фольги; 10 лопаточок і 30 пилочок для нігтів. Аморолфін належить до морфолінів — протигрибкових препаратів із широким спектром дії. Активний щодо дерматофітів, дріжджових грибів та пліснявих. Застосовують лак 1—2 рази на тиждень. При оніхомікозі пальців кисті — 6 міс, оніхомікозі пальців стопи — 9—12 міс.

Фунгіцидна і фунгістатична дія аморолфіну зумовлена пошкодженням цитоплазматичної мембрани гриба двома шляхами: він інгібує два різних ферменти, які беруть участь у біосинтезі ергостеролу, —  $\Delta^{14}$ -редуктазу і  $\Delta^7\Delta^8$ -ізомерази. Аморолфін

практично повністю проникає в нігтьову пластинку і нігтьове ложе протягом перших 24 год. Ефективна концентрація його зберігається в ураженій нігтьовій пластинці протягом 7—10 діб уже після першої аплікації. Тому виправдано застосування лаку 1—2 рази на тиждень [7, 14, 15, 18].

Лак для нігтів «Баграфен» містить 8% циклопіроксоламіну. Його випускають у флаконах по 3,0 г. Застосовують у перший місяць — через день, на другий місяць — двічі на тиждень, починаючи з третього місяця — раз на тиждень. Курс — до 6 міс. Циклопірокс має фунгістатичну і фунгіцидну дію за рахунок порушення транспорту компонентів, потрібних для синтезу клітинної стінки гриба. Діє на дерматофіти, гриби родів *Candida*, *Malassezia* і плісняві гриби. Має виразну протизапальну дію [6, 12, 20].

Перед початком лікування лаком треба видалити якомога більшу частину ураженої нігтьової пластинки. Ту нігтьову пластинку, що залишилася, куди нанесуть лак, потрібно надпиляти пилочками, що додаються, таким чином створивши нерівну поверхню. Потім наносять лак пензликом або шпателем. Перед кожним нанесенням попередній шар видаляють за допомогою розчинника чи спиртового тампона (входить до набору) і шляхом спилування обробляють нігтьову пластинку. Шар лаку можна зняти, помістивши ніготь у теплу ванночку, а потім зішкребти лак ножицями. Можна застосовувати рідину для зняття лаку.

Місцева протигрибкова монотерапія лаками для нігтів показана при поверхневих та нетяжких дистально-латеральних формах оніхомікозів. Це альтернативний метод лікування оніхомікозу в літніх людей, у хворих з тяжкими супутніми хворобами, коли протипоказані системні препарати, у разі порушення всмоктування, у хворих з судинною патологією (наприклад, з ангіопатією). Рідше показаннями до місцевої терапії є стійкість гриба до всіх системних антимікотиків [8, 15].

На жаль, нині описані засоби у формі лаків не зареєстровані в Україні.

### Висновки

Таким чином, оніхомікози — одна з найгостріших проблем сучасної медицини. Зважаючи на наведені дані, важливе значення в терапії оніхомікозів з погляду ефективності й мінімальної вираженості побічних ефектів має місцева терапія. Головна умова ефективності місцевої терапії — ретельне дотримання схеми лікування. Протягом усього часу, за який відростає здорова нігтьова пластинка, хворий повинен наносити протигрибковий препарат на поверхню пластинки або нігтьове ложе. Серед засобів для місцевого застосування заслуговують на увагу засоби у формі лаків, оскільки вони ефективні, мають пролонговану дію (наносять 1—2 рази на тиждень) і зручні у використанні для пацієнта.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Компендиум: Лекарственные препараты 2004 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.— К.: Морион, 2004.— 1664 с.

2. Кунгуров Н.В. Онихомикозы: Пособие для врачей.— Екатеринбург, 2003.— 184 с.

3. Куценко И.В. Онихомикозы // Медицина сегодня.— 1998.— С. 36—37.

4. Лещенко В.М. Грибковые инфекции кожи. Современные антимикотики в дерматологии // Consilium Medicum.— 2004.— Т. 6, № 3.— 7 с.

5. Местная и комбинированная терапия онихомикозов: Пособие для врачей / Под ред. Сергеева Ю.В.— М., 2003.— 32 с.

6. Потекаев Н.Н. Комбинированная терапия онихомикоза: эффективность и перспективы // Рус. медиц. журн.— 2003.— № 5.— С. 54—57.

7. Рандомизированное исследование эффективности 5% раствора аморолфина лака для ногтей в комбинации с пероральным приемом тербинафина по сравнению с монотерапией тербинафином при лечении онихомикоза ногтей пальцев стоп с поражением матрицы, вызванного дерматофитами / R. Baran, M. Feuilhade, A. Datry, S. et al. // Вестн. дерматол. и венерол.— 2001.— № 3.

8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: Бином-пресс, 2003.— 440 с.

9. Степанова Ж.В. Современное лечение онихомикозов // Рос. медиц. журн.— 1998.— Т. 6, № 20.— С. 1324—1326.

10. Степанова Ж.В. Микоспор в терапии микоза стоп // Вестн. дерматол. и венерол.— 1996.— № 6 — С. 70—72.

11. Тарасова М.О., Сундукова И.О., Сергеев А.Ю., Лысенко В.И. Эффективность комбинированной терапии тяжелых форм онихомикоза // Проблемы медицинской микологии.— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 94.

12. A clinical and laboratory study of ciclopiroxolamine (8% batrafen) in the treatment of onychomycosis / Baotian Y., Guangji Z., Baoxi W. et al. // Chin. Med. Sci. J.— 1991.— N 6.— P. 166—168.

13. Arenas R. Onychomycosis. Clinico-epidemiological and therapeutic aspects / Gac. Med. Mex.— 1998.— N 2.— P. 90—91.

14. Baran R., Feuilhade M., Datry A. et al. A randomized trial of amorolfine 5% nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 142.— P. 1177—1183.

15. Downs A.M., Lear J.T., Archer C.B. Scytalidium hyalinum onychomycosis succesfully treated with 5% amorolfine nail lacquer // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 140.— P. 555.

16. Elewsky B.E. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management // Clin. Microbiol. Rev.— 1998.— Vol. 11, N 3.— P. 415—429.

17. Lauharanta J. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% versus 5% once weekly // Clin Exp Dermatol.— 1992.— Vol. 17, N 1.— P. 41—43.

18. Loceryl® nail lacquer-realization of a new galenical approach to onychomycosis therapy / F. Pitrof, J. Gerhards, W. Erni, G. Klecak // Clinical and Experimental Dermatology.— 1992.— N 17.— P. 26—28.

19. Technologia nowoczesnych postaci lekow / Pod red. R.N. Mullera et G.E. Hildebrand.— Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL., 1998.— 356 s.

20. <http://www.netpharmacy.co.nz/batrafen.html>.

**К ПРОБЛЕМЕ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ**

**А.И. Зайченко, О.А. Ващенко, Т.Г. Калинюк, К.Ф. Ващенко**

Представлен обзор лечебных препаратов для местного лечения онихомикозов, в том числе в форме лака.

**TOPICAL TREATMENT OF ONYCHOMYCOSES**

**O.I. Zaishenko, O.O. Vashenko, T.G. Kaliniuk, K.F. Vashenko**

Review of medication for the topical treatment of onychomycoses made in the article.

УДК 617.584-002.44-02:616.14-007.64]-08

## МІКОЗИ СТУПЕНЬ: РОЛЬ ЛІКУВАННЯ СУПУТНИХ ХВОРОБ У ВИДУЖУВАННІ

О.В. Іваніна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Ключові слова:** мікоз ступень, оніхомікоз, мікотична інфекція, трофічні виразки гомілки, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, якість життя.

Незважаючи на широкий спектр протигрибкових засобів, захворюваність на мікоз ступень (МС) та оніхомікоз (ОМС) залишається важливою проблемою в усьому світі. А тому продовжує бути актуальним пошук ефективних та безпечних методів лікування при мікотичних ураженнях шкіри і нігтів. Оскільки на МС та на ОМС хворіють люди здебільшого похилого віку, призначення системних антимікотиків у зв'язку із супутніми захворюваннями (трофічні виразки гомілки (ТВГ), цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання (ССЗ), хронічна венозна недостатність (ХВН) часто стає проблематичним.

Адже застосування системних антимікотиків протипоказано при:

- 1) печінкової та ниркової недостатності;
- 2) захворюваннях крові;
- 3) пухлинах;
- 4) хворобах обміну речовин;
- 5) патології судин кінцівок.

Застосування системних антимікотиків, навіть у пацієнтів без супутньої патології, часто супроводжуються такими побічними діями: набряки; гіпокаліємія; гепатити; порушення травлення; алергії реакції [4].

У пацієнтів похилого віку з мікозами стоп і супутньою патологією спостерігаються також набряки гомілок, особливо при ХВН, лімфедемі, недостатності кровообігу, захворюваннях печінки та нирок, хронічній артеріальній недостатності, гіпокаліємії (при ССЗ).

Тому поряд з розробленням нових системних антимікотичних засобів тривають пошуки найефективнішої місцевої протимікотичної терапії.

Особливо мікотична інфекція нігтів та шкіри має торпідний перебіг при трофічних виразках гомілок. Грибкові захворювання, сенсibiliзуючи організм, ускладнюють трофічні розлади гомілки, що прогресують, і це також реєструється частіше в похилому віці [12].

Пацієнтів із ТВГ у більшості випадків лікують хірургічним методом [8], але у шкірне відділення хворі з цією патологією потрапляють уже в тяжкому стані, ускладненому численними супутніми хворобами, нерідко після неодноразового лікування в хірургічному стаціонарі. У зв'язку з таким тривалим лікуванням якість життя людей значно знижена.

Нині якість життя трактують як інтегральну характеристику фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування хворого, яка

ґрунтується на його суб'єктивному сприйнятті. Всесвітня організація охорони здоров'я провела велику дослідницьку роботу з розроблення головних критеріїв якості життя сучасної людини. Проте якість життя як глобальна концепція не враховує сповна стан здоров'я. Тому для практичних цілей було сформульовано поняття «пов'язана зі здоров'ям якість життя» (ПЗЯЖ), яке враховує чотири головні складові життєдіяльності людини як біологічного і соціального суб'єкта [1]:

- фізичне функціонування та благополуччя;
- соматичні відчуття;
- соціальне функціонування та благополуччя;
- психологічний статус.

Перевагами концепції ПЗЯЖ є ясність та чіткість визначення, в основі якого лежать особисті переживання пацієнта, який має хронічну хворобу [15].

Значна поширеність МС, ОМС та ТВГ, які реєструються у літніх людей на тлі супутніх захворювань, зумовлюють низьку ефективність лікувально-профілактичних заходів. Тому проблемі підвищення ефективності лікування при мікозах стоп у людей похилого віку з супутньою патологією слід приділяти увагу для поліпшення якості життя цих пацієнтів.

Мета роботи — поліпшення якості життя пацієнтів шляхом удосконалення комплексного лікування людей похилого віку із МС та ОМС та супутніми хворобами з урахуванням терапевтичного методу зі зниженим медикаментозним навантаженням.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 120 пацієнтів із МС та ОМС, а також ТВГ. Вік хворих — від 54 до 82 років. Серед хворих жінок було 42, чоловіків — 78.

Діагноз МС та ОМС встановлювали на підставі мікроскопічного дослідження з використанням КОН. Додавання краплі 10 % розчину основи до досліджуваного матеріалу (уражені нігті чи луска із ділянки ураженої шкіри) давало змогу розчинити кератин і залишки клітин епідермісу, залишаючи непошкодженими клітини гриба. Цей процес називається просвітленням матеріалу, або мацерацією [8]. Під мікроскопом препарат розглядали через 15 хв.

Діагноз ТВГ встановлювали на підставі даних клінічного та лабораторно-діагностичного обстеження, критеріїв мікотичного захворювання, з урахуванням клініки венозних уражень, за класифікацією СЕАР (1994) та класифікацією ХВН (В.С. Савельєв і співавт., 2001).

У зв'язку з частими супутніми ССЗ ми визначали фізичну толерантність хворого до фізичного навантаження, що давало змогу об'єктивізувати його той чи інший функціональний стан серцево-судинної системи (ССС), та визначали об'єм гомілок методом волюметрії.

Для цього хворий проходив тест із 6-хвилинною ходьбою, після чого вимірювали дистанцію, яку пацієнт зміг пройти. Якщо він шов надто швидко і був змушений зупинитися, цю паузу також зараховували до 6 хвилин.

Для визначення об'єму кінцівки в пацієнтів з ТВГ ми використовували метод волюметрії, який є обов'язковим у цих хворих. Цей метод дає змогу оцінити ефективність лікування у динаміці. Для стандартизації точок виміру обводу використовують легометр, що нагадує зростомір у мініатюрі. Але такого пристрою, як правило, немає у більшості стаціонарних відділень.

Ми винайшли та запатентували підставку для нижньої кінцівки, що використовують у лікуванні трофічних виразок гомілки [3]. Завдяки цьому пристрою забезпечується постуральний дренаж кінцівок. Довжину підставки можна змінювати залежно від довжини кінцівки пацієнта. За таких умов можна з більшою точністю стандартизувати точки виміру обводу гомілки в динаміці під час волюметрії. Пристрій також виконує функцію легометра.

У зв'язку із тяжкою супутньою патологією, через що не можна було призначити системні антимікотики, для лікування МС та ОМС у більшості випадків ми застосовували препарати місцевої дії (тербінафін). Попередньо видаливши уражений ніготь, після ножної ванночки тричі на добу застосовували протигрибкові засоби місцевої дії 30 днів. Надалі пацієнт втирав препарат у шкіру ступень та нігті один раз на добу після ножної ванночки — для запобігання додатковому інфікуванню та рецидиву інфекції.

При ТВГ та ССЗ використовували також підставку для нижньої кінцівки, бальзам «Івакол» [2], «Детралекс», ксантинолу нікотинат, цинку гіалуронат («Куриозин»), а також «Кардікет», «Бісопролол», «Аспекард», фуросемід, «Аторіс». Хворі на ЦД вживали «Манініл», «Діабетон», «Протофан» (за призначенням ендокринолога), препарати ліпоевої кислоти («Берлітрон», «Еспа-ліпом»). Як бачимо, через застосування такої кількості препаратів за життєвими показниками також неможливо призначити системні антимікотики. Це пов'язано з тим, що часто ці препарати не поєднуються.

### Результати та їхнє обговорення

Результати проведеного дослідження засвідчили, що в разі супутньої патології (ССЗ, ЦД, ТВГ) мікоз ступень має тривалий перебіг із прогресуванням. У

разі можливості призначення системного антимікотика із застосуванням пульс-терапії лікування не викликає труднощів [6, 9, 10, 12]. Але в цьому випадку супутні захворювання унеможливають таку терпію.

Так, пацієнт В. (1932 року народження) хворіє на мікоз ступень із 2004 року. В анамнезі — цукровий діабет 2 типу з 1987 року, ішемічна хвороба серця з 1989-го, виразка дванадцятипалої кишки з 2000-го, аденома, ХВН, атеросклероз судин із 1999-го, діабетична полінейропатія. До 2002 року пацієнт вживав «Манініл» з підвищенням дози (залежно від показників аналізу рівня глюкози у крові, які зросли до 24 ммоль/л). Як ми бачимо, мікоз стоп та нігтів з'явився у пацієнта на тлі стійкого зростання показників глюкози у крові, ХВН та атеросклерозу. Кожне із захворювань може викликати сухість шкіри гомілок та стоп (артеріальна недостатність за рахунок збіднення крові в судинах та ішемії, ХВН — завдяки набряку гомілки і стопи та ін.). Мікоз стоп та нігтів також зумовлює сухість шкіри і зрештою призводить до дрібних тріщин на гомілці — виникають трофічні виразки. Пацієнт пройшов курс місцевого лікування мікозу стоп та нігтів з подальшими профілактичними заходами. Завдяки лікуванню, попри тяжкі супутні захворювання протягом багатьох років та постійний контакт з мікотичною інфекцією (його дружина з 1975 року має мікоз стоп та нігтів ніг, пролікована тільки у 2004 році), ми змогли запобігти трофічним виразкам гомілки.

Використовуючи препарати місцевої дії при МС та ОМС після механічного видалення нігтів для досягнення позитивних результатів потрібно обов'язково усувати супутні захворювання. Особливо тяжко піддається лікуванню МС та ОМС у пацієнтів із судинними хворобами (ХВН, ТВГ). Повне одужання МС настало в усіх пацієнтів на 30-ту добу. Оніхомікоз регресував довше, оскільки з віком сповільнюється ріст нігтів, а також погіршується мікроциркуляція кінцівок і потрібно було застосовувати препарати для усунення супутньої патології. Одужання настало у 108 пацієнтів (56 жінок, 52 чоловіків). У 12 пацієнтів спостерігалось часткове відростання нігтів (на 78-му добу — 1/2 нігтя). Пацієнти зауважили, що немає свербіжжю, печії, сухості ніг, зникли тріщини на ногах.

### Висновки

Продемонстровано можливість вилікування МС та ОМС в осіб похилого віку із тяжкою супутньою патологією за удосконаленим науково обґрунтованим методом зі зниженим медикаментозним навантаженням, що поліпшує якість життя пацієнтів.

Якщо мікозу стоп не лікувати, створюються умови для виникнення ТВГ, ускладнюється їхня терапія.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Класифікація хронічної серцевої недостатності. — К.: Четверта хвиля, 2002. — 20 с.

2. Іванина О.В., Коляденко В.Г. Патент України на корисну модель № 22655 від 25 квітня 2007 року, бюлетень «Промислова власність», № 7, с. 5—47, Бальзам «Івакол».

3. Іванина О.В., Коляденко В.Г., Швиденко М.В. Патент України на корисну модель № 147729 від 15 травня 2006 ро-

ку, бюлетень «Промислова власність», № 5, с. 5—51. Підставка для нижньої кінцівки.

4. *Машковський М.Д.* Лекарственные средства, 15-е изд.— М.: Новая волна, 2006.— С. 125—128.

5. *Молочков В.А., Курчева О.П.* Орунгал — эффективный препарат в терапии онихомикозов // Вестник дерматол. и венерол.— 1998.— № 5.— С. 59—67.

6. *Орлов В.В., Шакуров И.Г., Захарова Т.А., Перцевая И.В.* Комбинированная терапия онихомикозов у лиц пожилого и старческого возраста, особенности их терапии и профилактики // Пробл. мед. микол.— 2001.— Т. 3, № 2 (3).

7. *Руденко А., Коваль Э., Полищук В.* Этиология онихомикозов у жителей Украины // Ліки України.— 2000.— № 10.— С. 52—54.

8. *Руденко А., Коваль Э., Заплавская Е.* Онихомикозы в Украине // Ліки України.— 2000.— № 6.— С. 22—24.

9. *Рукавишников В.М., Суколин Г.И., Кукалин В.Т.* Лечение и профилактика микозов стоп.— Казань, 1994.— 91 с.

10. *Савельев В.С., Гологорский В.А.* Флебология: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 2001.— С. 519.

11. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Грибковые инфекции.— М., 2004.— С. 41—44.

12. *Скурихина М.Е., Бугумян Т.М., Ермолаев В.Л.* Клинико-эпидемиологические особенности, принципы терапии больных микозами стоп на фоне хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Материалы конференции.— М., 1999.— С. 175—176.

13. *Чернуха Л.М., Дрюк Н.Ф.* Тактика хирургического лечения венозных трофических язв // Тез. докл. III конф. Ассоциации флебологов России.— Ростов-на-Дону, 2001.— С. 139—140.

14. *Belkaro G., Nikolaides A.* The venous clinic.— Исп.— 1998.— 184 с.

15. *Cella D.F.* Quality of life: The concept // J. Palliative Care.— 1992 — Vol. 8, N 3.— P. 8—13.

## МИКОЗЫ СТОП: РОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ВЫЗДОРОВЛЕНИИ

**Е.В. Иванина**

У людей старшего возраста микозы стоп и онихомикозы, которыми они очень часто болеют, сопровождаются сопутствующими не менее тяжелыми заболеваниями. Это трофические язвы голени, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, эндокринные заболевания, неврологические нарушения. Поэтому применение системных антимикотиков очень часто становится невозможным. Предложен оригинальный эффективный метод лечения микозов стоп и онихомикозов у людей преклонного возраста с сопутствующими заболеваниями.

## FEET MYCOSES: ROLE OF TREATMENT OF CONCOMITANT DISEASES IN RECOVERY

**O.V. Ivanina**

Onychomycoses in old age is usually accompanied by trophic ulcers, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, endocrine diseases, neurological diseases. Because of this often using systemic antimycotics could be impossible that caused decreasing quality of patient's life. An original method of feet mycoses and onychomycoses treatment in old age patients with concomitant diseases proposed.

УДК 616.72-009.7-08:[616.643+618.1664]-002-022

## РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ ЕФЕКТ ДИНАМІЧНОЇ ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ОПТИМІЗОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ПРИ БОЛЬОВОМУ СУГЛОБОВОМУ СИНДРОМІ (НА МОДЕЛІ ХВОРОБИ РЕЙТЕРА)

*В.Г. Коляченко, Г.Ф. Лобанов, Л.І. Шелюженко*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ  
Київський обласний шкірно-венерологічний диспансер

**Ключові слова:** хвороба Рейтера, хламідіоз, больовий синдром, реабілітація, електронејростимуляція.

Неконтрольоване зростання показника урогенітальних інфекцій (УГІ) (хламідій, уреоплазм, мікоплазм, трихомонад, гарднерел, вірусів) та їхнє коаліційне переважання в сечостатевоу каналі, а також інших органах і системах стало передумовою занесення хвороби Рейтера (ХР) за міжнародною класифікацією до переліку захворювань, що передаються статевим шляхом. Класичними ознаками ХР є ураження сечостатевих органів (уретрити, простатит, аднексит), захворювання очей (кон'юнктивіт) і суглобів (артрит). У структурі ускладнень УГІ ХР зустрічається у 1—3% випадків та не є доказовим відображенням статистичної реальності, оскільки запалення суглобів виникають, головним чином, у післятерапевтичний період і, як правило, належать до кола інтересів інших фахівців [1, 2, 5, 6, 8, 9, 14, 15].

Здійснена нами вибіркова експертна оцінка 300 амбулаторних карток осіб, яких лікували фахівці терапевтичного, гінекологічного, урологічного та ортопедичного профілів, з діагнозом «артрит нез'ясованої етіології» свідчила про вірогідність ХР майже у 50%. Організоване клініко-інструментально-лабораторне обстеження 200 хворих дало змогу виявити в асоціативних формах практично усіх відомих збудників УГІ, серед яких у 80% випадків були хламідії, що дало підставу для проведення коректного опитування фахівців зазначеного профілю щодо орієнтовних знань діагностики, лікування та чинників, що обтяжують подальший розвиток і перебіг ХР. З'ясувалося, що навіть після трьох стажових років 50% лікарів не володіють у достатньому обсязі відповідною інформацією, що зумовлює усунення реактивного больового синдрому переважно знеболювальними засобами. Фізичні фактори (діатермія, ультразвук, УВЧ тощо), більшою мірою з об'єктивних обставин комунікаційно ускладненого способу життя, досі не набули широкого практичного застосування в закладах охорони здоров'я первинного і вторинного рівнів.

Той факт, що ХР виявляється у післялікувальний період хламідійної інфекції, моно- або змішаних її форм, свідчить про вірогідність впливу взагалі багатьох мікроорганізмів, які в умовах складної та нез'ясованої їхньої взаємодії слугують пусковим ме-

ханізмом формування системних змін реактивності, не відображаючи етіологічної ролі одного якогось збудника, що не виключає виникнення ХР у зв'язку з іншою, поки ще не ідентифікованою інфекцією. Оскільки певного єдиного етіологічного чинника, одночасно відповідального за формування ХР, як і багатьох інших хвороб суглобів, досі не встановлено, слушними є припущення щодо виняткової ролі у процесі розвитку синдрому саме у генетично дискредитованих осіб під впливом екзогенних та ендогенних збуджувальних комплексів, зокрема бактеріальної або вірусної інфекцій, психоемоційного дистресу, гормональної перебудови, надмірних фізичних навантажень, медикаментозних засобів тощо [7, 8, 10, 13]. У цьому аспекті коректніше може йтися не стільки про генетичну детермінованість осіб, скільки про вияви хвороби безпосередньо у «дискредитованих суглобах», можна припускати навіть наявність «дискредитованого суглобового» гена. Офіційне статистичне занесення ХР за міжнародною класифікацією до захворювань статевого шляху формування не стає в цьому контексті однозначним етіологічним визначенням та, на нашу думку, доказовим підтвердженням прямої залежності формування класичної тріади ознак лише під впливом тих чи інших окремо взятих збудників УГІ. В різні часи, здебільшого одночасно з успіхами в мікробіології, в межах причинно-наслідкових взаємозв'язків, називали уреамікоплазми, хламідії, шигели, гонококи та інші інфекції, з якими пов'язували не лише розвиток відомої тріади ХР, а й інші, зокрема ураження серцево-судинної системи, нирок, центральної і периферійної нервової систем тощо. Таку різнобічність уражень органів і систем неможливо вважати «універсальністю» вказаних збудників з обмеженим тропізмом, оскільки залишаються невідомими збудники взагалі, наділені феноменальним поліморфізмом і політропізмом, що зумовлюють інфекційну патологію практично усіх органів і систем.

Іншим актуальним напрямом є екзоєкологічний, що тісно пов'язаний з походженням внутрішньої інтоксикації. Дослідження [7, 8] свідчили про суттєве зниження функціональної активності природних

детоксикаційних систем організму, зокрема виведення токсинів з тканин до магістральних кровоносних судин; збільшення швидкості накопичення екзотоксикантів у тканинах органів (токсифікація організму), яку зумовлюють опосередкований розвиток практично усіх хвороб, зокрема і суглобів.

У сучасних загострених умовах життєзабезпечення ефективність діагностики, лікування й профілактики ХР та її наслідків залежить від низки дієвих чинників: соціального (віддаленість від медичного закладу, можливості сезонного неблагополуччя, освітнього рівня, медичної активності населення), медичного (належного технологічного та кадрового забезпечення, можливість вибору фармакологічних засобів), психологічного в ланці лікар — хворий (позитивна зацікавленість і ступінь мотивації хворого та фахівця), економічного (фінансова спроможність хворого, вартісне забезпечення тих чи інших процедур і фармакологічних засобів).

Результати аналізу світової літератури, наших досліджень [3, 8, 10, 13, 14, 15] та особистий практичний досвід сприяли формуванню відносно аргументованої думки щодо розвитку ХР: в її патогенетичній основі лежить інфекційно-імунотоксичний синдром, який суттєво обмежує лікувально-профілактичний зміст реабілітаційного процесу. Це і визначило актуальність пошуку нових, більше наближених до можливостей лікувальних закладів варіантів застосування індивідуальних методів терапії в позалікарняних умовах.

### Матеріали та методи дослідження

Концепцією методологічного підходу до конструювання програми терапії наслідкового суглобового больового синдрому стало логіко-аргументоване бачення проблеми в контексті сформованої підготовленості гомеостатичних констант організму до трансформації гострого запалення у хронічно-рецидивуючий перебіг хвороби, навіть якщо немає збудників УГІ, зумовлених ними раніше ушкоджень сечостатевої системи і за наявності в способі життя хворих негативних чинників соціального, медичного, психологічного і економічного змісту. Відповідно до концептуальних передумов дослідження та кореспондування з цільовим їхнім спрямуванням формувалися максимально наближені до вимог доказової медицини завдання, які змістовно визначалися логіко-системною наступністю, взаємозв'язками з компонентами способу життя як категорії, що впливає на розвиток та перебіг будь-якого за етіологією та патогенезом больового суглобового синдрому.

Обов'язковими в проекті завдань були: а) аналіз авторських думок, наближених до вимог статусу доказової медицини щодо причинно-наслідкових взаємозв'язків розвитку і перебігу реактивного артрититу у статевно-активних осіб; б) конструювання програми ретроспективного та проспективного аналізу ознак суглобового больового дискомфорту в 300 хворих та вибір серед них осіб з можливим інфекційним походженням, тривалих тих чи інших виявів; в) клініко-лабораторне обстеження відібраних груп хворих зі справжнім післялікувальним больовим синдромом та оцінкою як вірогідним пус-

ковим моментом внутрішньо-зовнішніх потенційних чинників ризику, що сприяють готовності суглобів до стану виникнення больового синдрому; г) визначення орієнтовного походження артикуляторного болю та створення робочої класифікації; д) конструювання ефективних варіантів вибору терапевтичних засобів, які б відрізнялися надійністю, відносною безпечністю в разі тривалого використання, нескладністю організації терапевтичного процесу вдома і порівняно невисокою вартістю; е) оцінення одного з комплексних варіантів терапії больового суглобового синдрому за рівнем задоволення в ланці лікар — хворий.

Для максимального наближення до ступеня вірогідності й обґрунтованості результатів дослідження, загалом залежних від системного дизайну, враховували три рівні доказовості: перший рівень (найвищий і найнадійніший) базувався на результатах рандомізованих контрольованих підходах; другий, або проміжний, — на нерандомізованих результатах; третій рівень технологічно склався з аналізу інформації, добутої в площині було — стало або до — після. В цьому контексті основні кінцеві критерії ефективності терапії ґрунтувалися на таких заходах: а) обов'язкове інформування хворих про основні симптоми захворювання та оволодіння навичками лікування; б) зниження активності больового синдрому; в) поліпшення функції ушкодженого суглоба (суглобів) і підвищення працездатності; г) запобігання прогресуванню артрозів і їхнім обтяженням або сповільненням їх; д) зниження активності загальних чинників ризику (супутні хвороби, надлишкова маса тіла, неадекватна фізична активність; е) корекція негативних потенційних чинників ризику в способі життя.

Такий підхід є віддзеркаленням клінічної практики й належить до суттєвих маркерів, доволі поширених під час прийняття конкретних рішень. Разом з тим вивчення ефективності одного або двох специфічних монотерапевтичних способів у високоселективних гомогенних популяціях недостатньо для екстраполяції на всю популяцію хворих, оскільки предиктори відповіді на лікування є часто необґрунтованими статистично та малоінформативними. Потрібно розробити відповідну стандартизацію в діагностичному, терапевтичному, профілактичному і прогностичному відношеннях з урахуванням залежності успішної реабілітації від зусиль самого пацієнта, що ми розглядаємо як запровадження оцінки кінцевих результатів у соціально-медичному і економіко-психологічних аспектах.

### Модельовання банку та напрямів вибору терапевтичних засобів

Виконання завдань забезпечувало формування відповідного арсеналу засобів та аргументований комбінаційний вибір застосування їх у тривалому реабілітаційному процесі в осіб з розвиненим суглобовим синдромом після лікування. Характер рекомендаційних найважливіших положень полягає у дотриманні таких принципів:

1. Комбінаційна варіативність вибору системної реабілітації наслідкової патології суглобів, що

передбачає обов'язкове використання фармакологічних, нефармакологічних лікувальних засобів та урахування чинників соціально-гігієнічного змісту, які зумовлюють негативацію перебігу хвороби (фізичне напруження, споживання алкоголю, ожиріння, супутні захворювання, тривале перебування на територіях радіоекологічного ризику).

2. Комплексна нефармакологічна терапія, яка ґрунтувалася на розумінні хворим можливої, за певних обставин, хронізації суглобового більового дискомфорту, готовності до використання спеціальних фізичних вправ, підтримувальних фіксуючих засобів, зменшення маси тіла, оволодіння навичками психологічного терпіння для сприйняття певних обмежень у звичному способі життя.

3. Тривала терапія парацетамолом, який призначали в разі слабкого або середнього ступеня суглобового дискомфорту. Цей препарат характеризується інертністю під час взаємодії з іншими засобами, відсутністю протипоказань, безпечністю в умовах тривалого використання.

4. Використання ефективних та безпечних локальних курсових аплікацій з нестероїдними протизапальними препаратами, про які позитивно відгукуються хворі, у зв'язку з високою переносністю, простою організації в будь-яких умовах, прискороною дією.

5. У вельми нечисленних випадках, коли пацієнти не погоджувалися на терапію парацетамолом, та хворим з підвищеним потенційним ризиком побічних реакцій з боку травного каналу призначали не-селективні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) в комбінації з гастропротекторами або інгібіторами ЦОГ-2.

6. У разі протипоказань і неефективності НПЗП та селективних інгібіторів ЦОГ-2 доцільним вибором можуть стати опіоїдні анальгетики з парацетамолом або без нього.

7. Для пом'якшення перебігу суглобового більового синдрому можливе застосування симптоматичних засобів повільної дії, зокрема глюкозаміну фосфату, хондритинсульфату, гіалуронової кислоти, дияцерилу, завдяки їхній симптоматичній і модифікувальній структурній дії.

8. У разі суглобового синовіального випоту й загострення болю показані внутрішньосуглобні ін'єкції кортикостероїдів, що істотно зменшують больовий синдром, однак лише на короткий час, протягом якого можна підібрати інші засоби.

9. Особам, які тривалий час мешкають на території дуже високого, високого або навіть середнього потенційного екологічного ризику, з дезорганізаційними процесами системи ПОЛ—АОЗ, доцільно призначати антиоксиданти, незалежно від вибору того чи іншого терапевтичного підходу.

Загалом сприймаючи рекомендації, наведені у звіті спеціальної комісії з міжнародних клінічних, зокрема і терапевтичних досліджень (ESCISIT) стосовно профілю шкідливості різних за спрямуванням підходів (рисунки), вважаємо доцільним з огляду на реалію взяти до уваги доповнення та відповідну оцінку використання засобів обмеження (екстракорпоральна гемокорекція) впливу чинників не-

гативного способу життя, що провокують, посилюють і обтяжують перебіг хвороби, для унеможливлення трансформування гострого стану в підгострий, навіть хронічний.

### Результати та їхнє обговорення

Керуючись рекомендаційними підходами, напругами яких становили банк вибору з урахуванням вираженості профілю токсичності медикаментозних і немедикаментозних засобів та залежності ефекту реабілітаційного процесу від численних внутрішньо-зовнішніх чинників, було аргументовано сформовано диференційований режим лікування.

При суглобово-більовому синдромі з урахуванням способу життя щоденно протягом 20—30 днів призначали протизапальні нестероїдні засоби (перший етап), у період клінічного поліпшення (другий етап) — біогенні стимулятори, ферменти, вазоактивні засоби, в подальшому (третій етап) — фізіотерапевтичні процедури (діатермія, аплікації озокериту, парафіну, масаж, лікувальні вправи).

Організаційними особливостями реабілітаційних заходів виявилися складнощі відвідування медичних закладів на третьому етапі терапії, що зумовило пошук адекватних засобів (наприклад, діатерапії), які за певних обставин (відсутності спеціального апарату широкої дії) не обмежували б відповідних процедур.

Найпоширенішим (головним чином, у зв'язку з наявністю у медичних закладах) було застосування діадинамічного струму, однак його використання при реактивних артритих виявилось малоефективним через надто швидку адаптацію збуджених тканин уражених суглобів. Серед обмежуючих чинників застосування діадинамотерапії — сечо- і жовчнокам'яна хвороба, порушення периферійного кровообігу, нейроциркуляторні кризи, високий артеріальний тиск, індивідуальна непереносність низькочастотного імпульсного струму [4].

За цих обставин ми пропонуємо технологію суттєвого підвищення лікувально-реабілітаційної ефективності в контексті неспецифічної терапії при реактивних артритих за рахунок використання у комплексному лікуванні динамічної черезшкірної електронейростимуляції [8].

Результат полягав у використанні корисної моделі, де терапевтичний ефект щодо реактивних артритів, зумовлених асоційованими формами урогенітального хламідіозу, досягався за рахунок генерування біполярних електричних імпульсів, створених конструкторським апаратом нового покоління «Денас» (р/п МОЗ РФ № 29/23020701)5051-01 від 06.12.2001 р., сертифікат відповідності медичним виробам № RPO 31222-ІУ від 02.05.2003 р.). Забезпечується динамічна стимуляція екстеро-, пропріо-, ангіо- і навіть інтерорецепторів у зонах ураження. Аферентації з указаних рецепторів, рефлексорним механізмом, зумовлюють місцеві та загальні нейрогуморальні реакції — відповіді, зокрема активне підвищення кровотоку в ураженому органі, посилення процесів обміну, збудження продукції біоактивних речовин у вигляді ендорфінів,

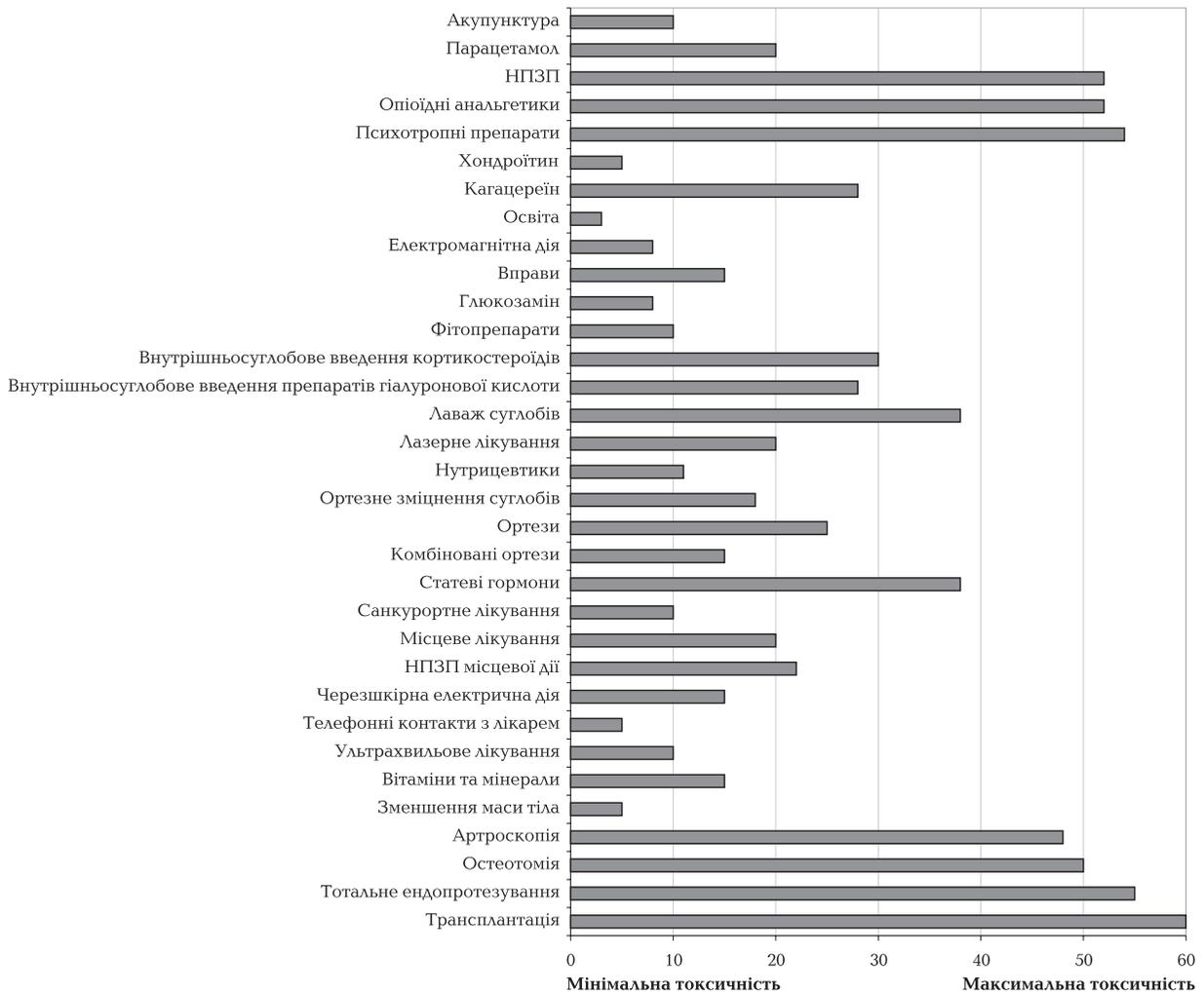


Рисунок. Профіль токсичності різних терапевтичних підходів (на гумку 23 експертів)

вазопресину, окситоцину, альдостерону, що позитивно впливають на центральну нервову систему, та гуморальним шляхом — на ендокринні органи, забезпечуючи тим самим позитивні загальні реакції організму, зокрема і протизапальний, антиалергійний, імуномодулювальний, трофостимулювальний і знеболювальний ефекти [3, 4, 12].

Ці якості динамічної електронейростимуляції щодо позитивного впливу на організм загалом і конкретно на реактивно уражені суглоби допомагають уникати вкрай негативного розвитку та перебігу захворювання, сприяють зниженню частоти деструктивних процесів та клінічному одужанню, що стало логічно обґрунтованою підставою використання як неспецифічного засобу біполярних електричних імпульсів з частотою 140 Гц, апарату «Денас», на ділянку ураженого суглоба та остикову і паравертебральні лінії хребетного стовпа протягом 20 хв у постійному режимі та максимальному енергетичному рівні, 1 раз на добу, загальною кількістю 10 сеансів [8].

У Київському обласному шкірно-венерологічному диспансері за програмою індивідуалізованого вибору з банку реабілітаційних засобів лікували 60 хворих з ускладненими формами уrogenіталь-

ного хламідіозу. Чоловіків було 44 (73,3%), жінок — 16 (26,7%). Оскільки рондамізованість досліджень потребувала максимальної однорідності контингенту й контрольованості процесу, пацієнтів групували за принципами схожості параметрів соціально-медичного і економіко-медичного змісту.

Розподілені на три групи, пацієнти отримували відповідну комплексну, з триетапною послідовністю описану вище терапію. Відмінність стосувалася лише третього етапу лікування, коли хворим II групи призначали діадинамікотерапію, III групи — черезшкірну динамічну електронейростимуляцію.

Динаміко-клінічні зміни під впливом терапевтичних засобів практично в усіх групах змінювалися в позитивний бік за параметрами значущості показників за чотирибальною системою (відсутність болю — 0, слабкий біль — 1, середній біль — 2, сильний біль — 3) після 7 днів лікувальних процедур, засвідчивши ефективність вибору засобів та позитивність прогностичних чинників відповіді (предикторів ефективності), які виявлялись у хворих III групи. Аналогічна позитивація показників болювого синдрому за темпами зниження простежувалася до кінця активного лікувального періоду (табл. 1).

Таблиця 1. Результати моніторингу клінічних змін у хворих на реактивний артрит у процесі лікування

Показник	Група		До лікування	У процесі лікування, доба			
				7-ма	14-та	21-ша	28-ма
Біль у стані спокою	I	Бали*	28	24	17	7	5
		Кількість хворих, %	100	85	60	25	17
	II	Бали*	28	23	12	6	4,3
		Кількість хворих, %	100	82	42	21	15
	III	Бали*	28	7	1	1	0,3
		Кількість хворих, %	100	25	3,5	3,5	1,1
Біль під час напруження	I	Бали*	30	26	20	17	12
		Кількість хворих, %	100	87	67	57	40
	II	Бали*	30	24	19	17	13
		Кількість хворих, %	100	80	63	57	44
	III	Бали*	30	20	11	8	7
		Кількість хворих, %	100	67	37	27	23
Біль під час пальпації	I	Бали*	29	24	17	10	8
		Кількість хворих, %	100	83	59	34	28
	II	Бали*	29	20	14	1,8	4
		Кількість хворих, %	100	69	48	6,3	12
	III	Бали*	29	16	4	3	1
		Кількість хворих, %	100	55	14	10	3,5

Примітка. \* Сума балів у групі.

Таблиця 2. Результати моніторингу показників електропунктурних змін у хворих на реактивний артрит

Точка заміру за Фоллем	Група	Середній показник	До лікування	У процесі лікування, доба			
				7-ма	14-та	21-ша	28-ма
Меридіан суглобової дегенерації	I	55	32 ± 3	36 ± 2	42 ± 2	42 ± 1	40
		100	58	65	76	76	72
	II	55	30 ± 2	38 ± 1	42 ± 2	48	50
		100	54	69	76	87	90
	III	55	34 ± 2	42 ± 2	50	52	51
		100	61	76	90	94	93
Синовіальна оболонка суглобів	I	55	30 ± 2	36 ± 1	40 ± 2	43 ± 1	42 ± 1
		100	54	65	72	78	76
	II	55	36 ± 3	38 ± 1	44	45 ± 1	48
		100	65	69	80	82	87
	III	55	33 ± 2	42 ± 1	50 ± 2	52	50
		100	60	76	90	95	90
«Колінний суглоб»	I	55	34 ± 2	33 ± 1	40 ± 2	42 ± 2	42
		100	61	60	72	76	76
	II	55	32 ± 4	36 ± 1	38 ± 1	40	40
		100	58	65	69	72	72
	III	55	34 ± 3	40 ± 2	52	50	51
		100	61	72	94	90	92

Така тенденція змін (табл. 2) реєструвалася в умовах аналітичного розгляду електропунктурних показників у хворих на реактивний артрит з використанням апарату Kindling EAV-Combi-2, при прийнятій нормі 55 одиниць шкали [11]. У точках заміру за Р. Фоллем (точки: суглобової дегенерації, синовіальної оболонки суглобів, колінних суглобів), починаючи з 7-го дня терапії, також простежувалася тенденція до нормалізації в усіх групах досліджених, з активнішою відмінністю у III групі — середовищі, де норма-

лізація активності відповідала клінічній вираженості больового дискомфорту та була вірогідно показовою.

У процесі лікування спостерігалася клінічно значуще і достовірне поліпшення перебігу захворювання, особливо в осіб третьої групи, але паралельна суттєва позитивація динаміки лабораторних показників (ШОЕ, СРБ, фібриногену) засвідчила зниження активності запалення у 80% хворих, тоді як у I і II групах лише у 50%, що стало відносним обґрунтуванням ефективності застосування ДЕНС-терапії.

У зв'язку з позитивною дією черезшкірної електронейростимуляції, безпечністю, нескладністю виконання процедури, порівняльною клінічною ефективністю слід рекомендувати засіб (динамічну черезшкірну електронейростимуляцію) частково у II та обов'язково у III і ситуаційному IV періодах, віддаленого диспансерного нагляду в комплексі з парацетамолом.

У підсумково-заключному контексті предикту артритореабілітаційної ефективності з використанням динамічної електронейростимуляції, у комп-

лексній оптимізованій системі терапії при наслідковому больовому синдромі, спровокованому змішаними УГІ, та нових засобів лікування, що сприяють адекватному вибору (створення банку відповідних засобів, зокрема збагачення його власними технологіями) на засадах рандомізованості й контрольованості процесу, стало підставою оцінити результати як такі, що відповідають вимогам доказової медицини і суттєво підвищують вірогідність критеріїв медичної, соціальної, економічної та психологічної значущості.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айзятұлов Р.Ф., Бондаренко Г.М. Некоторые современные аспекты этиопатогенеза, клиники и лечения болезни Рейтера // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2004.— № 3-4 (7).— С. 201—204.
2. Бондаренко Г.М. Этиопатогенез болезни Рейтера: современное состояние проблемы // Дерматология та венерология.— 2004.— № 2 (24).— С.73—80.
3. Болевой синдром / Под ред. В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатова.— Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1990.
4. Григорьев В.Д. Медицинская реабилитация больных с воспалительными заболеваниями суставов, анкилозирующим спондилоартритом и остеоартрозом // Медицинская реабилитация.— М., Пермь: ИПК «Звезда», 1998.— С. 207—342.
5. Ковалёв Ю.Н., Ильин И.И. Болезнь Рейтера.— Челябинск: Вариант-книга, 1993.— 240 с.
6. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей.— Санкт-Петербург, 2000.— 571 с.
7. Лобанов Г.Ф. Особливості розвитку та перебігу урогенітального хламідіозу у жінок, що мешкають на територіях підвищеного екологічного потенційного ризику // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2005.— № 3-4 (8).— С. 98—102.
8. Лобанов Г.Ф. Спосіб лікування реактивного артриту, викликаного асоційованими формами урогенітального

хламідіозу. Патент України.— № 18037 // Бюлетень і промислова власність.— 2006.— № 10.— С. 46.

9. Мавров И.И., Мальцева Т.В. Хламидийная инфекция: Клинические проявления и характер осложнений // Дерматол. та венерол.— 2005. № 4(30).— С. 42—45.

10. Панасюк А.Ф., Солгатов С.И., Шубин С.В. и др. О патогенетических аспектах урогенитальных артритов, ассоциированных с хламидиями: возможность микроорганизма размножаться в клетках суставного хряща // Тер. архив.— 1998.— № 5.— С. 45—48.

11. Самохин А.В., Тотовский Ю.В. Электропунктурная диагностика и терапия по методу Р. Фолля.— М: Имедис, 1995.— 406 с.

12. Трофимовский П.Б., Костенко В.А. Анализ результатов ДЭНС-терапии у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата // Мед. вестник / Екатеринбург.— 2002.— Т. 1, вып. 3.— С. 56—61.

13. Aastor I.S.H. Immunological basis of Chlamydia induced reactive arthritis // Sex. Transm. Inf.— 2000.— Vol. 76.— P. 156—161.

14. Bas S., Scieux C., Vischer T.L. Male sex predominance in Chlamydia trachomatis sexually acquired reactive arthritis are women more protected by anti-chlamydia antibodies? // Ann. Rheum. Dis.— 2001.— 60 (6).— P. 605—611.

15. Lehmann M., Rodell O., Groh It A. et al. Cell Proliferation And Cytokine Pattern In Patients With Reactive Arthritis // Proc. 4th Meet. Eur. Soc. Chlamydia Res., Helsinki, Finland, 2000.— 196 p.

#### РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ДИНАМИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ОПТИМИЗОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ БОЛЕВОМ СУСТАВНОМ СИНДРОМЕ (НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА)

В.Г. Коляденко, Г.Ф. Лобанов, Л.И. Шелюженко

Рассматриваются пути оптимизации долгосрочной терапии при болевом суставном синдроме (на модели болезни Рейтера) с использованием в реабилитационном комплексе собственной технологии черезкожной динамической электронейростимуляции в контексте применения широкого спектра медикаментозных препаратов и немедикаментозных средств, сформированного специализированного банка, обеспечивающих сравнительно высокую эффективность лечения в больничных и амбулаторных условиях.

#### REHABILITATION EFFECT OF DYNAMIC ELECTRICAL NERVE STIMULATION THERAPY IN MULTIPLE OPTIMIZED TREATMENT OF PAIN ARTICULAR SYNDROME (BASED ON REITER'S SYNDROME)

V.G. Kolyadenko, G.F. Lobanov, L.I. Sheluzhenko

The author investigated the advanced methods for optimized long-term therapy of pain articular syndrome based on Reiter's syndrome by using own Through-Skin Dynamic Electrical Nerve Stimulation Technique in rehabilitation therapy in the context of treatment with broad range of drug and non-drug therapy products, and specialized bank formed to ensure comparatively high efficacy of inpatient treatment or outpatient treatment.

УДК 616.643+618.15+618.164]-002-022-08

## КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОГО КАНАЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Ключевые слова:** доксициклин, макролиды, лечение урогенитальных микст-инфекций.

Воспалительные заболевания половых и мочевыводящих органов, этиологическими агентами которых могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы, являются одной из наиболее частых причин обращения пациентов к специалистам. Урогенитальные инфекции у женщин приводят к серьезным нарушениям репродуктивной функции и инфекционным осложнениям в виде воспалительных заболеваний органов малого таза, трубного бесплодия и внематочной беременности, также негативно влияют на внутриутробное развитие плода, исход родов и течение послеродового периода. Моноинфекция встречается редко, и в генезе всех патологических изменений, происходящих в организме человека, особенно в урогенитальном тракте, лежат его микст-формы.

Так, при обследовании 212 больных с трубно-перитонеальной формой бесплодия диагностированы урогенитальный хламидиоз у 49,5% женщин, а при изучении микробиоценоза цервикального канала у 77,1% пациенток, кроме хламидий, были обнаружены энтерококки, кишечная палочка, уреоплазмы, гарднереллы [8].

Другие авторы отмечают, что при обследовании пациенток с трубным бесплодием у 48% обнаружены хламидии, из них в 44% случаев они сочетались с другими инфекционными агентами: с микоплазмами — 13,4%, кишечной палочкой — 8%, *Candida albicans* — 6%, с различными видами стафилококков — 9,3% и стрептококков — 7,3% [11].

Поражению урогенитальными микст-инфекциями способствуют оральные и внутриматочные контрацептивы, антибиотики, кортикостероидные гормоны, оперативные вмешательства на половых органах и др.

### Этиология и патогенез

Урогенитальная инфекция в виду общности путей передачи возбудителей в большинстве случаев протекает как смешанная с патогенными (гонококки, трихомонады, вирус простого герпеса) и условно-патогенными возбудителями (уреоплазмы, микоплазмы, анаэробы). Наибольший интерес вызывают внутриклеточные возбудители, такие как хламидии, микоплазма, уреоплазма. Несмотря на различие биологических свойств этих возбудителей, все они вызывают сходные заболевания мочеполового канала.

Для них характерны:

- склонность к длительному хроническому течению, часто латентному;
- отсутствие стойкого иммунитета;

- длительное носительство;
- рецидивирующий характер заболевания;
- многосимптомность;
- наличие атипичных или бессимптомно протекающих форм;
- тенденция к распространению инфекции;
- схожесть и тяжесть осложнений;
- половой путь заражения;
- возможность трансплацентарной передачи этих инфекций плоду и новорожденному.

Хламидии — мельчайшие грамотрицательные бактерии с уникальным внутриклеточным циклом развития — неспособны сами производить энергию, поэтому живут за счет энергии клетки хозяина, которую инфицировали. Жизнедеятельность хламидий осуществляется за счет двух стадий: инфекционных внеклеточных форм и неинфекционных внутриклеточных форм. Элементарные (инфекционные) тельца инфицируют главным образом клетки цилиндрического эпителия, после чего реструктурируются с образованием метаболически активных ретикулярных телец и, пройдя стадию промежуточных форм, замещаются элементарными тельцами. Полный цикл репродукции хламидий занимает 48—72 ч.

Микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasma* *taceae*. Это семейство разделяют на два рода — род *Mycoplasma*, включающий около ста видов (*M. hominis*, *M. genitalium*), и род *Ureplasma*, в котором есть три вида (например, *U. urealyticum*). Проявление патогенного действия микоплазм на организм человека связано с биологическими свойствами: небольшие размеры, отсутствие клеточной стенки и сходство строения клеточной мембраны с мембранами клеток организма-хозяина, что обуславливает их внедрение в мембрану клеток организма и делает более защищенными от воздействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета. Этими специфическими особенностями можно объяснить своеобразие инфекции, протекающей преимущественно латентно, бессимптомно. Показатели инфицированности мочеполового канала уреоплазмами среди сексуально активного населения варьируют от 10 до 80%. Уреоплазмы, как правило, обнаруживают у людей, ведущих активную половую жизнь, а наиболее часто эти микроорганизмы выявляются у лиц, имеющих три и более половых партнера. По данным F. Kong et al., у 81—87% больных находят *Ureaplasma parvum* и у 13—19% — *Ureaplasma urealyticum*. Клиническая картина воспалительного процесса, при котором обнаруживаются уреоплазмы, не имеет патогномичных симптомов.

Некоторые авторы утверждают, что именно уреоплазмы зачастую являются причиной неблагоприятных исходов беременности, усугубляют риск преждевременных родов и летального исхода при рождении детей с очень низкой массой тела.

Вопрос о влиянии уреоплазм на репродуктивную функцию человека остается открытым. Между тем женское бесплодие может быть связано с воспалительными процессами в области половых органов, индуцированными уреоплазмами, приводящими к нарушению прохождения яйцеклетки в полость матки. Мужское бесплодие может быть обусловлено, во-первых, воспалительными процессами, а во-вторых, влиянием уреоплазм на сперматогенез. Адсорбция уреоплазм на поверхности сперматозоидов способна изменять их подвижность, морфологию и хромосомный аппарат.

Как и для большинства представителей условно-патогенной флоры, для уреоплазм выделяют ряд факторов, способствующих развитию инфекционно-воспалительных процессов. Наиболее важные из них — иммунные нарушения, изменения гормонального статуса, массивность колонизации, ассоциации с другими бактериями. Все эти аспекты следует учитывать при выборе тактики лечения таких больных.

Урогенитальные инфекции имеют высокую контагиозность. Например, хламидии выявляются у 80% женщин, бывших половыми партнерами инфицированных хламидиями мужчин. Больные, не имеющие выраженных симптомов болезни, представляют особую эпидемиологическую опасность при этих инфекциях. Инкубационный период при хламидиозе составляет 2—3 нед, а при микоплазмозах — от 3 до 5 нед. Основные пути передачи инфекции — половой, контактно-бытовой (редко), вертикальный.

Наряду с острой инфекцией возможно развитие хронического процесса. Тип развития заболевания зависит от состояния иммунитета человека, массивности инфицирования, патогенности и вирулентности инфекционного агента и многих других причин. Осложнениями урогенитальной микст-инфекции являются выраженные нарушения иммунорегуляции, связанные в частности, с угнетением уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, снижением уровня интерферонного статуса больного.

### Клиника

Клинические проявления урогенитальных ассоциированных инфекций, вызванных хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами, достаточно широки: от бессимптомного носительства до выраженных воспалительных явлений.

Бартолинит — воспаление больших желез преддверия влагалища — обычно имеет катаральный характер. Поражаются лишь устья выводных протоков железы, но при смешанной инфекции с гонококками и гноеродными бактериями иногда развивается острый абсцесс большой железы преддверия влагалища с лихорадкой и сильными болями.

Эндоцервицит — частое и типичное проявление урогенитального хламидиоза. Чаще протекает бессимптомно, но иногда отмечаются выделения из влагалища, тянущая боль внизу живота. Вокруг от-

верстия канала шейки матки образуются эрозии, а из канала вытекают слизисто-гнойные выделения. Нередко в области зева обнаруживаются своеобразные лимфоидные фолликулы (фолликулярный цервицит), не встречающиеся при других урогенитальных инфекциях.

Эндометриит — иногда возникает в послеродовом или послеабортном периоде. В острых случаях температура тела повышается до 38—39 °С, появляется боль внизу живота, обильные слизисто-гнойные выделения из канала шейки матки, нарушается менструальный цикл. Эндометриит может протекать хронически, без острых явлений.

Сальпингит — самое частое проявление восходящей инфекции. Воспаление может захватывать яичники (сальпингоофорит). Эти осложнения часто протекают субклинически, их выявляет только гинеколог при обследовании в связи с бесплодием. Иногда отмечается боль внизу живота, выделения из влагалища, нарушения менструального цикла, дизурические явления. При остром сальпингите температура тела повышается до 38—39 °С, нарушается общее состояние, увеличивается показатель СОЭ, выявляется лейкоцитоз и т. д.

Пельвеоперитонит — встречается при восходящей инфекции достаточно часто. Может протекать субклинически и остро, с резкой болью, вначале локализующейся внизу живота, напряжением брюшной стенки, повышением температуры тела и т. д. Острый пельвеоперитонит может быть спровоцирован медицинским абортom, родами, оперативными вмешательствами, вследствие которых обостряется латентная урогенитальная инфекция.

Урогенитальный хламидиоз у женщин может быть причиной эктопической (внематочной) беременности. Микст-инфекция в ранние сроки беременности иногда приводит к самопроизвольному аборту, а инфицирование в поздние сроки — к гипотрофии плода, преждевременному отхождению околоплодных вод, хориоамниониту.

### Диагностика

Лабораторная диагностика урогенитальных инфекций разнообразна. Наиболее часто применяют следующие методы: цитологические, серологические, изоляции возбудителя на клеточных культурах.

При выявлении хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной инфекции у женщин необходимо обследовать партнеров, находившихся с ними в половом контакте. Одним из самых ответственных этапов диагностики является забор материала. Именно этот этап следует проводить в лечебных учреждениях самого широкого профиля, в то время как дальнейшую обработку материала можно осуществлять в специализированных лабораториях. Анализ следует брать специальной щеточкой из цервикального канала шейки матки после удаления слизистой пробки.

Простым, но недостаточно чувствительным методом диагностики является окраска материала по методу Романовского — Гимзы. Диагностировать хламидийную инфекцию с помощью этого метода удается в среднем лишь у 15% мужчин и 40% женщин, особенно при заборе материала из канала шейки матки.

Серологический метод позволяет обнаружить антитела в крови. При острой инфекции диагностическое значение имеет обнаружение специфических антител иммуноглобулинов класса М либо четырехкратное нарастание титров иммуноглобулинов класса G в динамике, через 2 нед. Интерпретируя полученные данные, нельзя утверждать об инфицированности лишь на основании наличия антител, также как и отрицательные результаты серологических тестов не исключают текущей или перенесенной инфекции.

Согласно рекомендациям ВОЗ (1982), лучшим методом диагностики поражений мочеполового канала является изоляция возбудителя в культуре клеток, обработанных антимаетаболитами. За рубежом в большинстве лабораторий используют культуру клеток Мак-Коя, обработанных циклогексимидом. Через 48—60 ч клетки фиксируют и окрашивают одним из методов или подвергают иммунофлюоресцированию. Достоинствами этого метода является 100% специфичность и чувствительность. Однако его широкому применению препятствует сложность, относительная дороговизна, возможность получения результатов не ранее 72 ч.

Иммуноферментный анализ основан на выявлении родоспецифического липополисахарида. Чувствительность составляет 80—95%, специфичность — 90%. Преимущества метода — возможность его использования для скринингового обследования.

Молекулярно-биологические методы, в частности ПЦР-метод, основаны на выявлении ДНК возбудителей в образцах путем гибридизации. Чувствительность и специфичность этого метода высока (80—100%). Особенности метода является необходимость специального оборудования. Данные лаборатории требуют строгой сертификации.

Для правильной установки диагноза и контроля излеченности необходимо сочетать различные методы лабораторной диагностики.

### Лечение

Лечение пациентов с урогенитальными сочетанными инфекциями — сложная и трудная задача. Моноинфекция встречается достаточно редко, очень часто она усугубляется ассоциацией с другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

Внутриклеточные возбудители обладают высоким тропизмом к эпителиальным клеткам в очагах поражения и персистируют в особых мембраноограниченных зонах эпителия, что способствует переживанию ими периода лекарственной терапии и может вести к неудачам в лечении. Это обуславливает применение не только этиотропных, но и патогенетических средств, учитывая возможность перехода заболевания в асимптомное и латентное состояние.

Неадекватный подбор антибиотика и нерациональный режим антибиотикотерапии (доза и длительность) могут вызвать нарушение стадийности развития хламидий и способствуют их персистенции. Таким образом, антибактериальная терапия больных урогенитальным хламидиозом нередко приводит не к ликвидации инфекционного агента, а лишь к стиханию клинических проявлений, к

переводу манифестного процесса в малосимптомный, субклинический или латентный хламидиоз. Широкое распространение хламидийной инфекции и проблемы лечения этих больных требуют постоянного поиска новых лекарственных препаратов, а также новых методик их применения. Следует отметить, что препарат считается эффективным, если достигается эрадикация хламидий не менее, чем у 70% пролеченных больных.

Этиотропное лечение при уреоплазменной инфекции основывается на применении антибактериальных препаратов различных групп. Активность препаратов в отношении любой инфекции определяется по минимальной подавляющей концентрации (МПК) в исследованиях *in vitro*. Показатели МПК, как правило, коррелируют с результатами клинического излечения. Казалось бы, оптимальными препаратами должны являться антибиотики с наименьшей МПК, но при этом нельзя не учитывать важности таких параметров, как биодоступность, способность к созданию высоких внутритканевых и внутриклеточных концентраций, переносимость и комплаентность лечения.

Уреоплазмы устойчивы к бета-лактамам антибиотикам (пеницилинам и цефалоспорином), поскольку у них нет клеточной стенки, и сульфаниламидам, так как эти микроорганизмы не синтезируют кислоту. При уреоплазменной инфекции, в принципе, могут быть эффективны те антибактериальные агенты, которые воздействуют на синтез белка и ДНК, то есть обладающие бактериостатическим действием. Это препараты тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды, левомицетин и некоторые другие.

В последнее время отмечается высокая степень участия ассоциированных инфекций в возникновении и развитии воспалительных заболеваний органов малого таза, способность микроорганизмов взаимно отягощать течение основного заболевания и его исход, трудности, возникающие при лечении ассоциированных форм.

Терапия предусматривает включение в комплекс терапевтических средств иммуномодулятора («Тималин», диафенилсульфон и др.), антибиотика и препарата для предотвращения развития кандидозных поражений. В настоящее время предпочтение отдается антибиотикам, способным к внутриклеточной кумуляции (тетрациклины, фторхинолоны, макролиды).

### Тетрациклины

Из антибиотиков тетрациклинового ряда наиболее удобны в применении доксициклин и миноциклин, поскольку их, в отличие от других препаратов этой группы, можно применять 1—2 раза/сут.

При уреоплазменной инфекции рекомендуется назначать препарат по 100 мг 2 раза/сут в течение 7—14 дней. Обычно для первого приема антибиотика дозу удваивают. По рекомендациям Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), доксициклин наравне с эритромицином и офлоксацином является препаратом выбора при лечении НГУ. Менее удобен для пациента курс тетрациклина по 500 мг 4 раза/сут в течение 7—10 дней.

Доксициклин используют в виде двух солей, в зависимости от того, применяют антибиотик в капсулах или в виде порошка. В капсулах используют доксициклина гидрохлорид или гиклат. Порошок для приготовления других пероральных форм представляет собой моногидрат доксициклина. После абсорбции эти соли ничем не отличаются друг от друга.

Благодаря своим особым фармакокинетическим свойствам доксициклин больные гораздо лучше переносят, чем тетрациклин.

Хорошие результаты были получены при назначении доксициклина женщинам, инфицированным различными микоплазмами (в том числе уреаплазмами) и страдающим бесплодием или привычным невынашиванием беременности. После санации от микоплазм в ряде случаев наступала беременность, которая закончилась нормальными родами в срок и без осложнений.

Необходимо, однако, отметить, что от 2 до 33% штаммов уреоплазм могут быть устойчивы к тетрациклину. К другим существенным недостаткам препаратов тетрациклинового ряда можно отнести противопоказания к их назначению беременным и детям до 8 лет, высокую частоту побочных реакций со стороны пищеварительного канала, а также фотосенсибилизацию кожи во время их применения.

#### Макролиды, линкозамыны, стрептограммы

Из препаратов группы макролидов, азалидов, линкозамынов и стрептограммынов наиболее предпочтительны кларитромицин, азитромицин, мидекамицин и эритромицин.

Остановимся подробнее на группе макролидов, так как они относятся к наиболее безопасным антибиотикам. Для них характерны небольшое количество побочных эффектов и хорошая переносимость.

Спектр действия макролидов:

- грамположительные бактерии;
- грамотрицательные бактерии, кроме энтеробактерий;
- внутриклеточные патогенные микроорганизмы (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* и др.).

Как уже упоминалось, наилучшие показатели МПК из всех макролидных антибиотиков имеет кларитромицин, обладающий всеми преимуществами современных антибиотиков, относящихся к этому классу: хорошей переносимостью, небольшой частотой побочных реакций и высоким комплаенсом.

Кларитромицин назначают по 250 мг 2 раза/сут, а в пролонгированной форме СР по 500 мг 1 раз/сут в течение 7—14 дней.

Азитромицин принимают по 250 мг 1 раз/сут в течение 6 дней или по 1 г однократно.

Мидекамицин — по 400 мг 3 раза/сут в течение 7—14 дней.

Эритромицин — по 500 мг 4 раза/сут 7—14 дней.

Рокситромицин — по 150 мг 2 раза/сут 7—14 дней.

Джозамицин — по 500 мг 3 раза/сут в течение 7—14 дней.

Из группы макролидов особое внимание привлекает кларитромицин — полусинтетический кислотоустойчивый антибиотик. При приеме внутрь

кларитромицин, в отличие от эритромицина, устойчив в кислой среде желудка и поэтому его можно принимать независимо от приема пищи. Этот параметр также положительно влияет на биодоступность препарата. Период полувыведения основного вещества составляет около 3,5 — 4,5 ч, его метаболитов — 7,5—8,5 ч. Это обуславливает быстрое, мощное и пролонгированное действие кларитромицина в сравнении с эритромицином.

Важнейшим аспектом механизма действия кларитромицина, особенно актуальным, когда речь идет о хламидийной и уреоплазменной инфекции, является его высокая способность к проникновению внутрь клеток. Препарат активно накапливается в лимфоцитах, лейкоцитах и макрофагах, в результате чего создается его высокая тканевая концентрация в пораженных органах. Абсолютная биодоступность составляет более 50%. Содержание в тканях обычно в несколько раз больше, чем в сыворотке. Высокую клиническую эффективность кларитромицина связывают с его противовоспалительным эффектом и воздействием на функциональную активность фагоцитов периферической крови, что, вероятно, обусловлено их выраженной антиоксидантной активностью и способностью снижать процессы окислительного метаболизма в фагоцитах, понижая образование супероксидного иона. Кроме того, кларитромицин влияет на процессы иммунного реагирования макроорганизма через изменение синтеза моноцитами и макрофагами важнейших медиаторов иммунного ответа, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колониестимулирующий фактор, что позволяет считать этот препарат антибиотиком иммуномодулирующего воздействия на организм человека. Кларитромицин — ингибитор повторного роста бактерий, что объясняет выраженный постантибиотический эффект.

Если, например, взять два антибиотика одной группы, таких как кларитромицин и эритромицин, и сравнить их, то первый превосходит второй по фармакокинетике, о чем свидетельствуют лучшее его всасывание в кишечнике, более высокая концентрация в плазме и длительный период полувыведения, а также усиленное проникновение в ткани. В отношении внутриклеточных возбудителей кларитромицин примерно в 8 раз активнее эритромицина, что обеспечивает более удобное двухкратное применение препарата в амбулаторной практике.

Еще в 1988 году в Японии изучали эффективность кларитромицина у группы больных с урогенитальными инфекциями, находившихся под наблюдением ряда клиник и практикующих врачей. По объединенным данным, из 204 больных хламидийным уретритом, получавших кларитромицин в суточной дозе от 200 до 900 мг в течение 3—14 дней, клинический эффект был прекрасным или хорошим у 188, то есть у 92%. Кроме того, из 116 больных уретритом, вызванным уреоплазмой, лечение было достигнуто у 99 (85%).

Е. Calzolari et al. сообщили о результатах лечения кларитромицином эндоцервицита и эндоуретрита у больных внутриклеточными инфекциями. У 51 (100%) пациента данные ИФА были отрицательны-

ми через 7—10 дней после окончания терапии кларитромицином (по 500 мг 2 раза/сут 7 дней). Из 64 женщин (контрольная группа), получавших эритромицин (по 1 г 2 раза/сут 7 дней), отрицательный результат ИФА в те же сроки имели лишь 88%.

До настоящего времени нет сообщений об устойчивости хламидий и уреоплазм к кларитромицину.

Вследствие высокой МПК уреоплазмы практически устойчивы к линкозаминам — линкомицину и клиндамицину, а также к так называемым старым макролидам — олеандомицину и спирамицину.

Во время беременности нежелательно назначать азитромицин, рокситромицин, кларитромицин и мидекамицин. Беременным с уреоплазменной инфекцией рекомендовано применять эритромицин внутрь по 500 мг каждые 6 ч в течение 7—10 дней. Показано, что после такого лечения уменьшаются угроза прерывания беременности, частота самопроизвольных аборт и явления многоводия. Для лечения беременных разрешен также джозамицин.

При рождении детей, внутриутробно инфицированных уреоплазмами, также проводят терапию эритромицином. Предпочтительно внутривенное, капельное введение препарата из расчета 20—40 мг/кг.

### Фторхинолоны

Все виды микоплазм высоко чувствительны к новым фторхинолонам, особенно офлоксацину. Его лидирующее положение в этой группе обусловлено широким антибактериальным спектром воздействия, высокой бактерицидной активностью, хорошими фармакокинетическими характеристиками (быстротой всасывания, высокими концентрациями препарата в тканях половых органов — особенно простаты, в клетках и биологических жидкостях), низкой токсичностью.

Офлоксацин назначают по 400 мг 2 раза/сут в течение 7—10 дней, пефлоксацин — по 600 мг 1 раз/сут в течение 7—10 дней, моксифлоксацин по 400 мг 1 раз/сут в течение 10 дней.

Наиболее рациональны препараты офлоксацина в случаях неудачи лечения больных уреоплазмозами антибиотиками макролидного или тетрациклинового ряда, а также в случае сочетания уреоплазм с гонококковой инфекцией.

Следует отметить, что исследования антибиотикочувствительности уреоплазм показывают более частую их резистентность в клинической практике к фторхинолонам, чем к макролидам.

Как и в случае с тетрациклинами, препараты этой группы нежелательно применять беременным.

Уреоплазмы среднечувствительны к аминогликозидам и «Левомецитину». Из аминогликозидов наиболее эффективен «Гентамицин», который назначают парентерально по 40 мг каждые 8 ч в течение 5 дней. Стрептомицин и канамицин при уреоплазменной инфекции практически неэффективны.

В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом, участились случаи выявления микоплазм, генетически резистентных к тетрациклину (до 40%), эритромицину (до 30%).

Для выбора схемы адекватной терапии в конкретных случаях рекомендуется лабораторное определение чувствительности выделенных культур уреоплазм к различным антибиотикам. Однако многие авторы отмечают способность уреоплазм быстро приобретать устойчивость к антибактериальным препаратам при их пассировании *in vitro*. Следовательно, необходимо тестирование свежесделанных от больных штаммов. Другая сложность состоит в том, что чувствительность к антибиотикам *in vitro* не обязательно коррелирует с положительным эффектом *in vivo*. Это может быть связано с фармакокинетикой препаратов. Анализ исследований, посвященных лечению при уреоплазменной инфекции, показывает чрезвычайно большой разброс показателей эффективности различных антибиотиков — от 40 до 100%. В независимых исследованиях критерий эффективности того или иного антибиотика при уреоплазменной инфекции редко превышает 80%.

В ряде случаев этиотропное лечение может являться частью комбинированной терапии, в частности иммуностропной. В работе Hadson MMT et al. (1998) сообщается о важности иммунологического статуса больного при уреоплазменной инфекции. Так как антибиотики, активные в отношении уреоплазм, обладают бактериостатическим, а не бактерицидным действием, определяющую роль играет иммунный ответ больного. Использование иммуностропной терапии может быть особенно актуальным при неэффективности хотя бы одного курса противомикробного лечения.

Многие исследования показали, что при выборе иммуностропной терапии высокую эффективность демонстрировал препарат «Иммуномакс».

Этот препарат относится к группе иммуномодуляторов и показан для коррекции ослабленного иммунитета, лечения и профилактики вирусных и бактериальных инфекций.

Когда имеются показания для комбинированной терапии уреоплазменной инфекции, больным назначают антибиотик одновременно с внутримышечными инъекциями «Иммуномакса». Препарат, как правило, применяют одновременно с 10-дневным стандартным курсом антибактериальной терапии доксициклином или кларитромицином: «Иммуномакс» по 200 ЕД на 1, 2, 3, 8, 9 и 10-й дни лечения. Инъекции выполняют 1 раз/сут, на курс из 6 инъекций. У 20 из 23 (87%) больных при диагностике через 2 нед по окончании лечения и через 3 мес контрольного наблюдения уреоплазмы не обнаруживались.

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что при лечении больных уреоплазменной инфекцией из всех антибиотиков следует отдавать предпочтение доксициклину из группы тетрациклинов, кларитромицин является эффективным средством в борьбе с ассоциированной урогенитальной инфекцией, позволяющим добиться успеха при лечении больных. Дальнейшая работа по использованию кларитромицина может привести к существенному сдвигу в проблеме лечения урогенитальной микст-инфекции.

*Подготовил Василий Олейник*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Современная тактика лечения больных различными формами урогенитального хламидиоза // *Лечащий врач*.— 2003.— № 7.— С. 50—53.
2. Делекторский В.В., Яшкова Г.Н., Мазурчук С.А. Хламидиоз. Бактериальный вагиноз (Клиника — диагностика — лечение).— М., 1995.— 30 с.
3. Залесский М.Г., Крылова М.П., Сергеева С.М. и др. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний: Сб. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф.— М., 1998.— С. 36.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.— М., 1995.— С. 174—178.
5. Ковалёв В.М., Кривенко З.Ф., Иванова И.П. // *Акт. проблемы науч. и практ. дерматологии и венерологии*.— 1994.— № 5.— С. 66.
6. Луценко Н.Н., Козлов П.В. РГМУ. Кларитромицин в лечении урогенитальных микстинфекций // *РМЖ*.— 2005.— № 12.— С. 303—307.
7. Мавров И.И., Шатилов А.В. // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 1994.— № 4.— С. 15—18.
8. Мегведев Б.И., Астахова Т.В., Лысенко С.В. и др. // *Акуш. и гинекол.*— 1993.— № 5.— С. 36—39.
9. Ниткин Н.М. Кларитромицин в терапии урогенитальных инфекций // *Медицинская панорама*.— 2007.— № 7.— С. 24—29.
10. Ревунов В.П. // *Акт. пробл. науч. и практ. дерматол. и венерол.*— 1994.— № 5.— С. 66.
11. Ромащенко О.В. Роль хламидийной инфекции в возникновении женского бесплодия: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1989.— 21 с.
12. Calzolari E., Ciampaglia G., Steffe M. et al. // *Drugs Exp. Clin. Res.*— 1992.— Vol. 18 (10).— P. 427—430.
13. Moricawa K., Watabe H., Araake M., Moricawa S. // *Antimicrob Agents Chemother.*— 1996.— Vol. 40 (6).— P. 1366—1370.

УДК 616.15-07-085-022:579

## БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

П.В. Фегорич, А.О. Корнієнко, Л.Я. Фегорич

Українська військово-медична академія, Київ

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, діагностика, лікування, анаеробні мікроорганізми.

Захворювання сечостатевої системи, спричинені патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, що призводять до дисбіозу сечостатевої системи, залишаються нагальною проблемою сучасних дерматовенерології, гінекології та урології. Значною мірою вони пов'язані з певними труднощами діагностики, резистентністю до лікування, надзвичайно високою поширеністю та можливістю розвитку тяжких ускладнень, особливо тих, що впливають на репродуктивну функцію людини [1, 4, 6, 7].

Бактеріальний вагіноз (БВ) — інфекційний синдром, пов'язаний з дисбіозом піхви, який характеризується високою концентрацією облігатних анаеробних мікроорганізмів та різким зниженням вмісту лактобацил або відсутністю їх. Серед мікробних агентів, які відіграють роль у розвитку цієї патології, виділяють *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Candida* [1, 5, 7, 12, 16, 18, 22, 25].

Ускладнення, пов'язані з бактеріальним вагінозом, включають хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів, розвиток спайкових процесів органів малого тазу, неплідність, самовільне переривання вагітності на різних термінах, крім того, збудники БВ можуть впливати на розвиток злоякісних пухлин. У чоловіків збудники, асоційовані з БВ жінок, можуть спричинювати баланс, хронічні уретрити та простатити, а також бути передумовою виникнення аденоми передміхурової залози [10, 14, 15, 16, 17, 19, 22].

До нашого часу остаточно не вирішеним питанням залишається роль умовно-патогенної мікрофлори у розвитку БВ, зокрема кожного з них окремо та в асоціаціях. Тепер достатньо добре вивчений характер порушень мікрофлори піхви та спектр мікроорганізмів, які впливають на розвиток цього захворювання [4, 5]. Погляди щодо головного збудника БВ з часом змінювалися. Так, уперше клінічну картину неспецифічного вагініту, який згодом назвали бактеріальним вагінозом (гартнерельозом), описали Gardner та Dukes у 1955 році. Вони і вказали найімовірніший збудник захворювання — *Haemophilus vaginalis*, пізніше переіменований на *Gardnerella vaginalis* на честь одного з вчених. Нині цю позицію переглядають, оскільки *Gardnerella vaginalis* виявляють у третини здорових жінок, що стало базисом для спростування провідної ролі цього мікроорганізму в етіології БВ. До мікроорганізмів, яких ніколи не знаходять у здорових жінок, нале-

жать деякі анаероби, зокрема *Mobiluncus*, внаслідок цього їх визначають як маркер БВ. Розрізняють два види *Mobiluncus*: *curtisii* та *mulleris*. Багато вчених поділяють думку, що в пацієнток з БВ преважують мікробні асоціації. Таким чином, незважаючи на численні дослідження, етіологія бактеріального вагінозу залишається дискусійним питанням [6, 7].

Штами лактобацил розглядають як чинник стабільності мікрофлори піхви. Різке зниження рівня молочнокислої мікрофлори, яка об'єднує пероксидпродукуючі мікроорганізми, майже до її повного зникнення є первинним виявом патологічних зрушень, що передують БВ [4, 6, 25]. Зниження рівня молочнокислої мікрофлори формується на тлі колонізації піхви бактеріями виду *Gardnerella vaginalis*, які виявляються більш як у 90% жінок в кількостях  $10^7$ — $10^9$  КУО/г досліджуваного матеріалу і стають домінуючими над лактобактеріями. Персистенція у піхві гартнерел часто асоційована із суто анаеробними бактеріями, що можуть бути представлені родами *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* та *Mycoplasma*. Такі міжмікробні асоціації підтримуються специфічними катаболітами, які виробляються, з одного боку, гартнерелами, з іншого — облігатно-анаеробними бактеріями. Серед бактероїдів, що їх виявляють у 53 — 97% хворих на БВ жінок, найчастіше виділяють види *Bacteroides bivies*, *Bacteroides disiensis* та групи *Bacteroides melaninigenicus*. Інші види бактероїдів зустрічаються значно рідше. Серед грам-позитивних анаеробних коків, які виявляють у 29—95% випадків, частіше за інші знаходять *Peptostreptococcus anaerobis*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus tetradius* та *Peptostreptococcus asacharalyticus* [4, 18, 25].

Факультативно-анаеробні, мікроаерофільні та аеробні мікроорганізми, за даними Л.В. Кудрявцевої та співавторів, виділяють у 23,4% випадків. Рівень кількості облігатних анаеробів у піхві (*Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* та інших) при бактеріальних вагінозах підвищується у 1000 разів. Загальна кількість мікроорганізмів у піхві сягає  $10^{10}$ — $10^{11}$  КУО/г досліджуваного матеріалу, а питома вага лактобактерій знижується до 30% від загальної кількості мікроорганізмів. Збільшується і кількість мікроаерофілів (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) та факультативно-анаеробних мікроорганізмів (*Staphylococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) [6, 7].

Викликає зацікавленість роль мікроорганізмів роду *Mobiluncus* у виникненні та перебігу БВ [6, 7, 9]. Представники роду *Mobiluncus* мають вигляд тонких вигнутих паличок розміром  $0,4\text{—}0,6 \times 1,2\text{—}4,0$  мкм із загостреними кінцями. Вони розташовуються поодиноці або попарно так званим крилом чайки. *Mobiluncus* є грамваріабельними, хоча частіше забарвлюються грамнегативно. Вони рухливі, мають джгутики, хемоорганотрофні властивості та метаболізм ферментативного типу. В разі потрапляння на повітря миттєво гинуть, що значною мірою ускладнює виявлення їх, зокрема бактеріологічну діагностику, чутливі до дії антисептиків та дезінфектантів [3].

Дослідники зі США встановили, що в пацієнток негроїдної раси БВ, асоційований з *Mobiluncus*, зустрічається на 15% частіше порівняно зі світлошкірими пацієнтками [9]. Також простежувався чіткий взаємозв'язок між наявністю *Mobiluncus* у вагінальних виділеннях хворих на БВ та частотою їх ВІЛ-інфікування. За результатами цього дослідження було запропоновано вважати інфікованість *Mobiluncus* маркером для підозри на ВІЛ-інфекцію [9]. В азіатських та африканських країнах, що розвиваються, поширеність БВ сягає 24—65% обстежених. Але особливістю цього контингенту є відсутність або невиразність клінічних виявів [21, 27].

У США поширеність БВ безпосередньо пов'язана з контингентами обстежених жінок. Так, серед представників негроїдної раси та малозабезпечених верств населення, які звертаються по відповідну спеціалізовану медичну допомогу, частота цього захворювання сягає майже 48%. Тоді як профілактичні обстеження студентського контингенту виявляли поширеність лише 11—18% [9, 21, 26].

Викликають неабиякий інтерес дані, наведені професором В.В. Камінським, щодо поширеності БВ в Україні. Зокрема, він продемонстрував, що частота цієї патології залежить насамперед від контингенту жінок репродуктивного віку. Так, частота виявлення БВ у групах планування сім'ї та серед студенток, які стоять на обліку у студентських поліклініках, становить 17—19%, серед осіб, що перебувають на лікуванні в клініці венеричних хвороб, — 24—37%, у вагітних — 15—37% та 61—87% — у пацієнток з патологічними піхвовими виділеннями. У жінок зі скаргами на тривалі патологічні виділення БВ діагностують приблизно у 95% випадків. У всіх груп пацієнток, які проживають на території з підвищеним радіаційним фоном, БВ виявляють у 60—65% випадків [6].

Amsel R. та співавтори (1983) запропонували комплекс діагностичних критеріїв БВ, який здобув міжнародне визнання і дістав назву «діагностичний стандарт». Цей клініко-лабораторний підхід також називають «тріада», або точніше «тетрада», оскільки діагностично значущою є наявність трьох із чотирьох ознак: характер піхвових виділень; рН виділень з піхви; позитивний амінинний тест (рибний запах); виявлення «ключових» клітин під час мікроскопічного дослідження вагінальних мазків.

Складність встановлення діагнозу БВ полягає в тому, що виявлення гарднерел у виділеннях пацієнток

з підозрою на це захворювання не завжди корелює з клінічною картиною інфекційного процесу, а тому потрібно враховувати всю сукупність ознак патологічного стану із залученням значної кількості різноманітних мікроорганізмів та їхню взаємодію [4]. Лабораторна діагностика БВ ґрунтується на: оптичній мікроскопії, бактеріологічних дослідженнях, імуноморфологічному методі, ДНК-діагностиці, а також методах хромато-мас-спектрометрії (ХМС) і «газорідинної» хроматографії. Останні дві методики використовують переважно з науковою метою і не набули широкого застосування.

Результати мікроскопічного методу є одним із головних критеріїв діагностики БВ. Зокрема, він дає змогу провести індикацію у мазках так званих ключових клітин, які являють собою епітеліоцити з адгезованими на них дрібними грамваріабельними паличками і/або кокобацилами, що вкривають усю клітину. Вважається, що в разі виявлення «ключових» клітин не менш як у 2 із 20 полів зору при мікроскопії мазків є підставою для діагнозу БВ. Визначення «ключових» клітин у мазках теоретично не викликає особливих проблем: їх можна побачити в нативних, незабарвлених препаратах або забарвивши мазки практично будь-яким методом. Враховуючи кілька обставин, а саме: одночасне дослідження інших, зокрема й патогенних збудників (гонококи, трихомонади, *Candida spp.*), можливість тривалого зберігання (для повторного вивчення) мазків, у лабораторіях препарати від пацієнток з підозрою на БВ рекомендують забарвлювати розчинном метиленового синього, за Грамом або Романовським. Під час вивчення забарвлених мазків у світлооптичному мікроскопі разом з *Gardnerella vaginalis* та *Mobiluncus* може виявлятися інша грамнегативна мікрофлора та індикатуватися відсутність лактобактерій. Цей метод також дає змогу оцінити стан мікробіоценозу піхви: кількісну загальну мікробну заселеність її біотипу, визначити наявність чи відсутність тих чи інших бактеріальних морфотипів, простежити запальну реакцію та стан епітеліальних клітин [4].

Якщо БВ розглядати як дисбактеріоз, то для остаточного вирішення питання щодо характеристики дисбіотичних порушень потрібно використовувати класичний мікробіологічний метод — культуральний. Для характеристики факультативно-анаеробної частки мікроценозу та мікроаерофілів (насамперед лактобацил), які за морфологією подібні до кластридій, еубактерій, пропіонбактерій та інших, у край потрібний засів на живильне середовище. Цей метод, окрім оптимізації ідентифікації збудників, дає змогу також визначати чутливість виявлених мікроорганізмів до антибіотиків. Для повної верифікації даних бактеріологічного дослідження при БВ слід виконувати одночасне культуральне дослідження як в аеробних, так і в анаеробних умовах [4].

Серологічну діагностику *Gardnerella vaginalis* проводять за допомогою імунофлюоресценції з використанням діагностикумів, до складу яких входить імунна сироватка, що містить антитіла проти гарднерел, мічені флюорохромом [4].

Метод газорідинної хроматографії (ГРХ) ґрунтується на принципі визначення вмісту піхвового секрету на наявність основних продуктів метаболізму мікроорганізмів: летючих жирних та нелетючих органічних кислот [4].

В основі хромато-мас-спектрометричного (ХМС) методу лежить аналіз ліпідних маркерів мікроорганізмів, що мають специфічність до конкретного виду мікроорганізму. Цей метод досить чутливий, за його допомогою в одній пробі визначати будь-яку кількість мікроорганізмів: анаеробів, аеробів, хламідій, мікоплазм та грибів. Попередньо ті агенти, які потрібно ідентифікувати, у вигляді чистої культури «пропускають» через систему, отриманий спектр ліпідів уводять у комп'ютерну пам'ять приладу. ХМС можна порівняти з методом ідентифікації особистості за відбитками пальців. Єдиним, але істотним недоліком методу є висока вартість досліджень та обладнання [4].

Методи ДНК-діагностики, а саме полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), широко використовують для ідентифікації збудників, які відіграють роль у розвитку БВ. Відсоток чутливості та специфічності цього методу дослідження сягає понад 90%. За допомогою методу ПЛР можлива окрема ідентифікація мікроорганізмів, асоційованих з БВ [4, 12].

В Україні загальнодоступними для діагностики БВ є мікроскопічний, бактеріологічний методи та ПЛР.

Терапія хворих на БВ залишається складним питанням через часті рецидиви цієї хвороби. Успіх безпосередньо залежить від своєчасності й правильності встановлення діагнозу. Метою лікування є елімінація умовно-патогенних мікроорганізмів, які не притаманні цьому екотипові, та відновлення нормальної мікрофлори піхви. Терапія базується на засадах раціональної антибіотикотерапії, відновлення оптимального фізіологічного середовища піхви, нормального або максимально наближеного до норми мікробіоценозу піхви та кишечника, десенсибілізуювальної та імунокорегувальної терапії [5, 7, 14, 15, 20, 24].

На думку В.В. Каменського та співавторів, лікування хворих на БВ потрібно проводити у два етапи. На першому етапі, на тлі зниження рН піхви,

корекції місцевого та загального імунітету, а також ендокринного статусу пацієнток, призначають загальну етіотропну терапію антибактеріальними засобами, що діють на анаеробну мікрофлору (препаратами вибору є нітроїмідазоли або ніфурател («Макмірор») та місцево — кліндаміцин або ніфурател у вигляді вагінальних супозиторіїв чи крему. Можна також використовувати вагінальні таблетки «Кліон-Д», «Тержинан» або «Неопенотрен» [6]. На другому етапі лікування при БВ потрібно відновити нормальний мікробіоценоз піхви. Для цього застосовують препарати, що містять молочнокислу мікрофлору, — «Лактобактерин», «Біфідумбактерин», «Біфідин», «Вагілак» [5].

Для закріплення досягнутих результатів лікування та запобігання рецидивам В.П. Адашкевич пропонує використовувати вакцину «Солко Триховак» [1]. Антитіла, які утворюються після прийому цього препарату, діють проти низки збудників БВ, що сприяє нормалізації мікрофлори піхви та зниженню її рН до фізіологічних показників. Вакцинацію проводять за схемою: 3—5 ін'єкцій по 0,5 мл з інтервалом у 2 тиж поза загостреннями та мепсис. Після такого лікування рекомендується тривалий час щорічно робити одноразові профілактичні ревакцинації.

Перепонами у наданні якісної медичної допомоги пацієнткам з БВ у наш час вважають: недоступність високоспецифічних методів дослідження (ПЛР) для малозабезпечених верств населення; складність виконання бактеріологічного дослідження анаеробної мікрофлори, зокрема й визначення її чутливості до антибіотиків; відносно висока ціна на медикаменти; здатність окремих збудників, асоційованих з БВ, інфікувати ротову порожнину та відповідні складнощі елімінації їх у разі такої локалізації; відносно низька здатність антибіотиків, які використовуються у лікуванні при БВ, накопичуватись у тканинах статевих органів, зокрема внутрішніх; значна кількість випадків тривалого безсимптомного або малосимптомного носійства збудників БВ; потреба в одночасному обстеженні та лікуванні обох/усіх статевих партнерів; недостатньо розвинена санітарна та просвітницька робота серед осіб фертильного віку [7, 8].

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. — М.: Медицинская книга, 2006. — 425 с.
2. Андрашко Ю.В., Галагурч О.М., Пушкаренко С.В. Пульс-терапия — раціональний підхід до лікування уrogenітального хламідоза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2005. — № 1. — С. 98—100.
3. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
4. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных уrogenитальных инфекций. — М.: Медицинская книга, 2003.
5. Каминский В.В., Одинокоз Т.А., Суменко В.В. Современный взгляд на проблему лечения бактериального вагиноза // Мистецтво лікування. — 2007. — № 7. — С. 28—29.

6. Каминский В.В., Саханова А.А., Зеленская М.В. Современные подходы к терапии бактериальных вагинозов. — К., 2007. — 30 с.
7. Кургянцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М. и др. Бактериальный вагиноз: Пособие для врачей. — М., 2001. — 56 с.
8. Молекулярная диагностика-2007 // Сборник статей / Под ред. В.И. Покровского. — М., 2007. — Т. 2. — 415 с.
9. Beth C. Tohill, Charles M. Heilig, Robert S. Klein, Anne Rompalo. Vaginal flora morphotypic and assessment of bacterial vaginosis in women at risk for HIV infection // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. — 2004. — N 12. — P. 121.
10. Carey J.C., Klebanoff M.A., Hauth J.C. et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis // N. Engl. J. Med. — Vol. 342. — P. 534—540.

11. *Cauci S., McGregor J., Thorsen P. et al.* Combination of vaginal pH with vaginal sialidase and prolidase activities for prediction of low birth weight and preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 192.— P. 489—496.
12. *Cauci S.* Vaginal immunity in bacterial vaginosis // *Curr. Infect. Dis Rep.*— 2004.— Vol. 6.— P. 450—456.
13. *Christine C. Tebes, Lynch C., Sinnott J.* The effect of treating bacterial vaginosis on preterm labor // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 194, N 11.— P. 123—129.
14. *Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W.* Intrauterine infection and preterm delivery // *N. Eng. J. Med.*— 2000.— Vol. 342.— P. 1500—1507.
15. *Gravett M.G., Hummel D., Eschenbach D.A., Holmes K.K.* Preterm labor associated with subclinical amniotic infection and with bacterial vaginosis // *Obstet Gynecol.*— 1986.— Vol. 67.— P. 229—237.
16. *Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe L.K. et al.* The normal vaginal flora, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women // *Clin. Infect. Dis.*— 1993.— Vol. 16.— P. S273—S281.
17. *Hillier S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A. et al.* Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 1737—1742.
18. *Hillier S.L.* The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353.— P. 1886—1887.
19. *Holst E., Goffeng A.R. and Andersch B.* Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome // *J. Clin. Microbiol.*— 1994.— Vol. 32.— P. 176—186.
20. *Lamont R.F., Duncan S.L., Mandal D., Bassett P.* Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora // *Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 101.— P. 516—522.
21. *Mbizvo E.M., Msuya S.E., Stray-Pedersen B. et al.* HIV seroprevalence and its associations with the other reproductive tract infections in asymptomatic women in Harare, Zimbabwe // *Int. J. STD AIDS.*— 2001.— N 12.— P. 524—531.
22. *McGregor J., French J.* Bacterial vaginosis in pregnancy // *Obstet Gynecol Surv.*— 2000.— Vol. 55.— P. 1—19.
23. *McGregor J.A., French J.L., Seo K.* Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1993.— Vol. 169.— P. 463—466.
24. *McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Vigneswaran R. et al.* Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella Vaginalis*): a randomized, placebo-controlled trial // *BJOG.*— 1997.— Vol. 104.— P. 1391—1397.
25. *Ness R.B., Hillier S.L., Richter H.E. et al.* Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina // *Obstet Gynecol.*— 2002.— Vol. 100.— P. 765—772.
26. *Pereira L., Culhane J., McCollum K. et al.* Variation in microbiologic profiles among pregnant women with bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 193.— P. 746—751.
27. *Puapermpoonsiri S., Watanabe K., Kato N., Ueno K.* In vitro activities of 10 antimicrobial agents against bacterial vaginosis-associated anaerobic isolates from pregnant Japanese and Thai women // *Antimicrob Agents Chemother.*— 1997.— Vol. 10.— P. 2297—2299.
28. *Ralph S.G., Rutherford A.J., Wilson J.D.* Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester // *BMJ.*— 1999.— Vol. 319.— P. 220—223.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

П.В. Федорич, А.А. Корниенко, Л.Я. Федорич

Представлен обзор литературы о распространенности, диагностике и лечении бактериального вагиноза. Освещен вопрос о роли анаэробных микроорганизмов в данной патологии.

## BACTERIAL VAGINOSIS. LITERARY REVIEW

P.V. Fedorych, A.O. Kornienko, L.Ya. Fedorych

Literature review concerning the aspects of composition, prevalence, diagnostics and treatment of bacterial vaginosis presented in the article. Role of the anaerobic microorganisms in this pathology discussed in the article.

УДК 616.643-002-022:579388]-07-08

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ Mycoplasma genitalium-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ У МУЖЧИН. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ\*

М.В. Сухорукова, А.В. Гуцин, Д.Л. Вознесенский, И.В. Малев

НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск

ЦНИИ эпидемиологии, Москва

МАПУ ГП № 3, Смоленск

Острый уретрит является одним из самых распространенных синдромов среди инфекций, передаваемых половым путем, диагностируемых у мужчин. Основным возбудителем уретрита является *Neisseria gonorrhoeae*. Диагностика гонококкового уретрита у мужчин, как правило, не представляет трудностей и заключается в микроскопии окрашенных по Граму мазков отделяемого из уретры. В то же время во многих случаях этиология уретрита остается неизвестной [1]. В 1970-х гг. в нескольких работах, использовавших исследования на культуре тканей в качестве диагностического теста, была показана связь 35—50% случаев негонококкового уретрита (НГУ) с *Chlamydia trachomatis* [2, 3].

В дальнейших наблюдениях доля уретритов, связанных с *C. trachomatis*, среди НГУ у мужчин не превышала 15% [4], что, возможно, обусловлено внедрением более чувствительных и специфичных методов исследования, основанных на амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция — ПЦР), а также оптимизацией программ скрининга и лечения инфекций, вызванных *C. trachomatis* [5]. Вопрос об этиологии нехламидийного НГУ (НХНГУ) остается спорным. Наиболее часто и в наибольшем количестве у пациентов с НГУ выявляется *Ureaplasma urealyticum* [6], особенно у мужчин с первым эпизодом НХНГУ [7].

В 1980 г. из уретры двух из 13 мужчин, страдающих уретритом, впервые была выделена *Mycoplasma genitalium* [8]. Однако исследования, посвященные изучению связи данного микроорганизма с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта (УГТ), долгое время не проводились из-за трудностей получения чистой культуры возбудителя. В последующем развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило продолжить изучение роли *M. genitalium* в развитии инфекций репродуктивной системы различной локализации.

Другими потенциальными возбудителями НГУ в настоящее время признаются *Trichomonas vaginalis* [9] и в случае первичных (не рецидивирующих) уретритов — *Herpes simplex virus* (HSV) [10]. Окончательно не установлено значение других видов микоплазм (*U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. fermentans*), которые также обнаруживаются в материале, полу-

ченном из уретры как пациентов с клиническими симптомами инфекций УГТ, так и здоровых лиц.

### Биологические особенности микоплазм

Микоплазмы — бактерии, относящиеся к классу *Mollicutes*, который включает 4 отряда, 5 семейств, 8 родов и, по крайней мере, 138 известных сегодня видов. У человека выделяются в основном представители 16 видов.

Микоплазмы являются наименьшими из известных свободноживущих организмов. Величина их клетки, как и размер генома микоплазм, меньше размеров обычных бактерий. Клетка окружена трехслойной мембраной, но не образует клеточной стенки, что определяет уникальность представителей класса *Mollicutes* среди прокариотов. Отсутствие клеточной стенки обуславливает природную резистентность микоплазм к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, «защищает» клетки от окраски по Граму и в значительной степени определяет характерный для них клеточный полиморфизм. Очень маленький геном (менее 600 kb у *M. genitalium*) и ограниченная способность к биосинтезу различных веществ объясняют паразитическое или сапрофитическое существование этих микроорганизмов, их чувствительность к изменениям условий окружающей среды и «привередливость» роста на искусственных питательных средах, что существенно затрудняет культуральное исследование.

*Mollicutes* встречаются практически у всех видов млекопитающих и других позвоночных. У человека микоплазмы и уреоплазмы колонизируют преимущественно слизистые оболочки дыхательных путей и УГТ, но очень редко проникают в подслизистый слой, в основном при иммуносупрессии или инвазивных вмешательствах, с последующим попаданием в системный кровоток и диссеминацией в различные органы и ткани [11].

Доказательства этиологической роли микоплазм в развитии НХНГУ были получены в исследованиях у животных и человека, а также при наблюдениях за пациентами с нарушением иммунитета. Так, в исследованиях на приматах была показана патогенность *M. genitalium* для женских и мужских особей: штаммы *M. genitalium*, изолированные от инфицированных животных, переносили в организм неинфицированных особей, в результате чего развивалось заболевание, полностью соответ-

\* Фарматека. — 2008. — Спецвыпуск: Урология, № 1. — С. 22—28.

ствующее постулатам Коха [12, 13]. Экспериментальные данные в последующем были подтверждены серологическими и клиническими исследованиями [14, 15].

В исследованиях *in vitro* была показана способность *M. genitalium* прикрепляться к эпителиальным клеткам половых путей за счет поверхностного адгезивного белка, что ведет к изменению регуляции генов, ответственных за продукцию цитокинов и индукцию воспалительного ответа [16].

Кроме того, *M. genitalium* может прикрепляться к сперматозоидам, что создает возможность проникновения микроорганизмов в верхние отделы женской репродуктивной системы [17].

#### Распространенность *M. genitalium* у мужчин

Большое количество работ, посвященных роли *M. genitalium* в развитии НГУ у мужчин, появилось начиная с 1990-х гг. — после внедрения метода ПЦР [18—20].

Согласно данным сравнительного исследования, проведенного в клинике болезней, передаваемых половым путем, Нового Орлеана, включавшего 97 больных с симптомами уретрита и 184 клинически здоровых мужчин, *M. genitalium* была выявлена у 25% пациентов с НХНГУ и у 7% мужчин без симптомов уретрита и отрицательным результатом исследования на *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*. При этом частота ко-инфекции *M. genitalium* при хламидийном и гонококковом уретрите составила 35 и 14% соответственно [21].

В другом исследовании, проведенном в Швеции (1995—1997), *M. genitalium* была обнаружена у 13,6% (17 из 125) пациентов с симптомами уретрита и у 1,2% (2/161) мужчин, не имевших клинических проявлений и микроскопических признаков воспаления уретры [22].

Несмотря на использование различных критериев включения пациентов в исследуемые и контрольные группы, во всех этих работах была показана высокая распространенность *M. genitalium* среди больных НГУ [23]. Более того, была продемонстрирована наиболее высокая частота встречаемости *M. genitalium* у пациентов с НХНГУ. В нескольких исследованиях отмечено, что пациенты с НГУ и наличием *M. genitalium* имеют клинические симптомы заболевания, по крайней мере так же часто, как и больные хламидийным уретритом [24, 25]. При градации уретрита в соответствии с числом полиморфноядерных лейкоцитов в мазках уретрального отде-

ляемого мужчин с *M. genitalium* обнаруживалось их более высокое количество, чем у пациентов с НГУ и отрицательным результатом исследования на *M. genitalium*, что свидетельствует о высоком воспалительном потенциале данного возбудителя.

Систематических исследований, доказывающих связь *M. genitalium* с такими осложнениями уретрита, как эпидидимит или простатит, пока недостаточно, хотя ДНК *M. genitalium* была обнаружена как в уретре пациентов с эпидидимитом [26], так и в ткани предстательной железы (ПЖ) больных простатитом [27].

В 2003—2005 гг. в НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии проведено два проспективных микробиологических исследования, посвященных изучению этиологии инфекций УГТ различной локализации у мужчин. Выявление *M. genitalium* включено в программу обследования следующих категорий пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения Смоленска:

- пациенты с клиническими симптомами уретрита;
- пациенты с клиническими симптомами хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, существующими в течение 3 и более месяцев, без симптомов острого уретрита и других заболеваний мочевыводящих путей, хирургических вмешательств на ПЖ, а также не получавшие антибактериальную терапию в предшествующие 3 месяца;
- контрольная группа — здоровые добровольцы без жалоб и объективных симптомов поражения мочевыводящих путей и репродуктивной системы.

Программа лабораторного обследования пациентов включала:

- выявление *N. gonorrhoeae* в мазках из уретры микроскопическим и культуральным методом;
- выявление *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*, *T. vaginalis*, HSV в мазках из уретры методом ПЦР.

У пациентов с клиническими симптомами хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли диагноз и форма заболевания определялись на основании результатов количественного сегментированного микробиологического исследования мочи и секрета ПЖ по методу Мирс—Стамея в соответствии с общепринятой международной классификацией (1995) Национального института здоровья (НИЗ) США.

Частота выявления *M. genitalium* у обследованных лиц представлена в табл. 1.

Таблица 1. Частота выявления *M. genitalium* у мужчин с инфекциями репродуктивной системы различной локализации и здоровых лиц

Категория обследованных лиц	Случаи выявления <i>M. genitalium</i> /общее количество обследованных
НГУ	19/55 (34,6%)
Хронический бактериальный простатит (категория II)	0/14
Воспалительный синдром хронической тазовой боли (категория IIIa)	1/53 (1,9%)
Невоспалительный синдром хронической тазовой боли (категория IIIb)	5/61 (8,2%)
Контрольная группа	1/42 (2,4%)

Обращает на себя внимание обнаружение *M. genitalium* у 8,2% пациентов с невоспалительным синдромом хронической тазовой боли (хронический простатит, категория IIIb, по классификации НИЗ США 1995 г., или простатодиния, согласно предыдущей классификации (1978), этиология которого до настоящего времени остается неустановленной). В то же время у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, возбудителями которого являлись бактерии с доказанным уропатогенным потенциалом (представители семейства *Enterobacteriaceae*, энтерококки и др.), *M. genitalium* не выявлялась. Безусловно, небольшое количество пациентов, а также трудности установления источника выявляемых микроорганизмов в УГТ (уретра или ПЖ) ограничивают значение полученных данных и обуславливают необходимость проведения дальнейших стандартизированных сравнительных исследований распространенности и этиологического значения *M. genitalium* у различных категорий больных.

#### Клинические проявления и диагностика

##### *M. genitalium*-ассоциированного уретрита

Урогенитальные инфекции, связанные с присутствием так называемых трудно культивируемых возбудителей, таких как хламидии и микоплазмы, могут быть бессимптомными (носительство), острыми и хроническими. Клиническая картина уретрита, вызванного микоплазмами, в т. ч. *M. genitalium*, не имеет патогномоничных симптомов. Как правило, преобладают малосимптомные формы, имеющие упорное течение с частыми рецидивами и способствующие развитию осложнений [28]. В то же время в исследовании, проведенном в Швеции у 512 пациентов, показано, что клинические симптомы уретрита достоверно чаще встречались у пациентов с *M. genitalium*-ассоциированным уретритом — 73% (22/30), чем у больных с *C. trachomatis*-ассоциированным уретритом — 40% (23/57) [24].

Диагностика уретрита основана на выявлении любого из следующих клинических или лабораторных признаков:

- слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из уретры;
- наличие > 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии мазков уретрального отделяемого, окрашенных по Граму;
- обнаружение лейкоцитарной эстеразы в первой порции мочи или наличие > 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка первой порции мочи.

*M. genitalium* относятся к так называемым привередливым бактериям, условия культивирования которых должны соответствовать особым требованиям. Процесс получения чистой культуры возбудителя (в случае успеха) занимает несколько недель или даже месяцев. Поэтому культуральный метод не применим для диагностики инфекций, вызванных данным микроорганизмом, в повседневной клинической практике. Серологические методы могут играть определенную роль в эпидемиологических исследованиях, но не используют-

ся для диагностики микоплазменной инфекции. Таким образом, практически единственным методом диагностики являются тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот [29]. Одной из проблем при использовании данного метода является низкая микробная нагрузка в большинстве образцов, что требует использования тестов с очень высокой пороговой чувствительностью [30]. Кроме того, оптимальность клинического материала для исследования может варьироваться в зависимости от метода обработки (подготовки) образца, используемого в лаборатории. Показано, что *M. genitalium*, как и *C. trachomatis*, более часто выявлялись в первой порции мочи по сравнению с мазками из уретры, хотя, с другой стороны, это отчасти может быть связано с количеством образца, используемого в процессе пробоподготовки [31]. Поэтому очень важно, чтобы перед внедрением в повседневную диагностическую практику любых тест-систем лаборатория была вовлечена в систему внешней оценки качества с использованием реальных клинических материалов.

#### Лечение

Согласно рекомендациям по ведению больных с уретритом, антибактериальная терапия (АБТ) должна быть начата сразу после получения подтверждения инфицирования *M. genitalium*, выявления *M. genitalium* у полового партнера, а также при клинических симптомах воспалительных заболеваний нижних отделов УГТ в отсутствие возможности диагностического обследования на наличие данного возбудителя [32—34].

Выбор препарата для АБТ любого инфекционного процесса зависит от наличия данных о чувствительности микроорганизма *in vitro*, фармакокинетических характеристик препарата (биодоступность, достижение очага инфекции в адекватной концентрации), профиля безопасности, комплаентности пациентов.

Работы, посвященные изучению активности разных классов антибиотиков в отношении *M. genitalium in vitro*, немногочисленны, и данные их во многом противоречивы, что связано с трудностями получения и поддержания жизнеспособности чистой культуры возбудителя.

В табл. 2 приведены результаты определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) семи клинических изолятов *M. genitalium*, опубликованные в 1992 г. [35].

Кроме того, к настоящему моменту не получено достоверных данных о корреляции между МПК антибиотика в отношении *M. genitalium* и эффективностью проводимой терапии.

Потенциально эффективными при лечении *M. genitalium*-ассоциированных уретритов у мужчин могут быть антибактериальные препараты следующих групп: тетрациклины, макролиды, фторхинолоны.

**Тетрациклины** широко применяются для лечения НГУ у мужчин благодаря достаточно высокой эффективности и относительно низкой стоимости. Согласно российским и международным рекомендациям, препаратом выбора для лечения НГУ явля-

Таблица 2. Активность различных антибиотиков в отношении *M. genitalium*

Антибиотик	МПК, мг/л
Эритромицин	≤ 0,01
Спирамицин	0,50
Джозамицин	≤ 0,02
Миокамицин	≤ 0,01
Рокситромицин	≤ 0,01
Азитромицин	≤ 0,01
Кларитромицин	≤ 0,01
Линкомицин	1—80
Клиндамицин	0,2—1,0
Тетрациклин	≤ 0,01—0,05
Доксициклин	≤ 0,01—0,05
Налидиксовая кислота	16—32
Офлоксацин	1—2
Ципрофлоксацин	2
Ломефлоксацин	2—4
Рифампицин	32—64
Хлорамфеникол	0,5—4,0

ется доксициклин. Он лучше, чем тетрациклин, всасывается при приеме внутрь, прием пищи не влияет на биодоступность, характеризуется в 2—3 раза более длительным периодом полувыведения и создает более высокие тканевые концентрации, лучше переносится пациентами. Необходимо отметить,

что традиционно широко применяемым в России препаратом доксициклина по-прежнему является доксициклина гидрохлорид, в то время как на фармацевтическом рынке нашей страны давно существует более современная и безопасная форма этого препарата — доксициклина моногидрат в виде растворимых таблеток («Юнидокс Солотаб»).

**Макролиды** относятся к так называемым тканевым антибиотикам, так как их концентрации в тканях значительно превышают уровни в сыворотке крови. Это свойство наряду с высокой активностью в отношении внутриклеточных возбудителей определяет основное клиническое значение антибиотиков этой группы. Существенно, что макролиды являются одними из самых безопасных антимикробных препаратов. Рекомендации по выбору конкретного макролида при НГУ существенно варьируются в разных странах. Так, согласно международным рекомендациям, препаратом выбора для лечения НХНГУ у мужчин является азитромицин, назначаемый однократно в дозе 1 г [32, 33], чему способствует такая особенность его фармакокинетики, как длительный период полувыведения. В то же время результаты недавних клинических исследований свидетельствуют о недостаточно высокой микробиологической эффективности азитромицина при *M. genitalium*-ассоциированном уретрите (табл. 3).

Отдельные **фторхинолоны**, такие как моксифлоксацин, также показали достаточную активность в исследованиях *in vitro*, хотя другие (левофлоксацин, ципрофлоксацин) демонстрировали более низкую активность в сравнении с макролида-

Таблица 3. Эффективность различных режимов АБТ *M. genitalium*-ассоциированных уретритов у мужчин

Антибиотик	Режим дозирования	Количество пациентов	Эрадикация возбудителя, %	Срок повторного обследования, день	Источник, год
Тетрациклины: - доксициклин - лимециклин	200 мг — 1 день, 100 мг — 2—9-й дни 300 мг 2 раза в день, 10 дней	16	37	39-й (27—90-й)	[37] 2003
Азитромицин	1 г однократно или 1 г еженедельно (всего 3 дозы)	32	72	31-й (17—59-й)	[38] 2006
Моксифлоксацин	400 мг 2 раза в день, 10 дней	6 (2 курс после неэффективности лечения азитромицином)	100	30-й после начала терапии	[38] 2006
Азитромицин	1 г однократно	232 (183)*	79	28—35-й после окончания терапии	[39] 2007
Азитромицин	1 г однократно, 1 г через 5—7 дней	46 (38)*	74	28—35-й после окончания терапии	[39] 2007
Азитромицин	500 мг — 1-й день, 250 мг 2—5-й дни	908 (38)*	78	28—35-й после окончания терапии	[39] 2007
Джозамицин	500 мг 3 раза в день, 10 дней	13	92	2—3-й и 30—35-й после окончания терапии**	[40] 2007

Примечание. \* Клинически оцениваемые пациенты.

\*\* Использовался метод NASBA.

ми. Следует отметить, что фторхинолоны имеют менее благоприятный по сравнению с макролидами профиль безопасности.

Результаты опубликованных к настоящему времени клинических исследований эффективности различных режимов АБТ *M. genitalium*-ассоциированных уретритов у мужчин противоречивы. Полученные в них данные трудно сравнивать между собой из-за различного дизайна исследований (характер течения заболевания, наличие или отсутствие клинических проявлений, предшествующая терапия, длительность периода последующего наблюдения и пр.). Результаты некоторых из них приведены в табл. 3.

В ряде клинических исследований показаны достаточно высокий процент неудач при терапии доксициклином и левофлоксацином и более высокая эффективность применения одной дозы азитромицина [37, 41—45].

В то же время в исследовании, проведенном в Австрии в 2004—2005 гг., было установлено, что при терапии азитромицином негонококкового *M. genitalium*-ассоциированного уретрита у мужчин эрадикация возбудителя не достигалась в 28% случаев. Чувствительность штаммов *M. genitalium*, выделенных от этих пациентов после лечения азитромицином, была снижена: МПК азитромицина — 8 мкг/мл [38]. Несколько ранее выдвинуто предположение о том, что снижение чувствительности к макролидам обусловлено мутацией, чему способствуют несколько пассажей микоплазм в присутствии субингибирующих концентраций макролидов [46]. Согласно предположению авторов упомянутого выше исследования однократная доза азитромицина могла быть субоптимальной для эрадикации таких медленно растущих микроорганизмов, как микоплазмы.

В сложившейся ситуации, когда рекомендуемые режимы АБТ не обеспечивают оптимального уровня клинической и микробиологической эффективности лечения *M. genitalium*-ассоциированных инфекций, обращают на себя внимание результаты ряда исследований эффективности другого макролидного антибиотика — джозамицина.

Джозамицин — 16-членный макролид, который благодаря своей высокой активности и хорошей переносимости широко применяется для лечения инфекций УГТ, в том числе у беременных. В отличие от большинства других макролидов наряду с хорошим проникновением в ткани и клетки джозамицин создает высокие концентрации в сыворотке крови, что имеет значение при системных проявлениях инфекции [28].

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность монотерапии джозамицином отмече-

на при хламидийной (*C. trachomatis*), микоплазменной (*M. genitalium*) и смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции УГТ у 94 девочек в возрасте до 12 лет, которые получали препарат в дозе 50 мг/(кг·сут), разделенной на 3 приема, в течение 10—14 дней. Клиническое выздоровление достигнуто у 100% пациенток как с моноинфекцией *M. genitalium*, так и со смешанной (*M. genitalium* + *C. trachomatis*) инфекцией; микробиологическая эрадикация наблюдалась у 93% пациенток с моноинфекцией *M. genitalium* и у 92% — со смешанной этиологией воспалительного процесса [47].

Предварительные результаты открытого многоцентрового несравнительного исследования 10-дневного курса джозамицина (500 мг 3 раза в день) при лечении НХНГУ, ассоциированных с *M. genitalium*, у мужчин показали клиническую и микробиологическую эффективность у первых, завершивших лечение пациентов: разрешение клинической симптоматики и эрадикация возбудителя были достигнуты в 92% (12/13) случаев [40].

### Заключение

Таким образом, проблему диагностики и лечения *M. genitalium*-ассоциированных урогенитальных инфекций у мужчин в настоящее время можно охарактеризовать со следующих позиций:

1. Необходимо проведение дальнейших проспективных сравнительных исследований распространенности *M. genitalium* у пациентов с уретритом и воспалительными заболеваниями репродуктивной системы другой локализации.

2. Спектр антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *M. genitalium* и способных создавать высокие внутриклеточные концентрации, ограничен.

3. Опубликованные данные о чувствительности *M. genitalium* к антибиотикам *in vitro* ограничены и достаточно противоречивы, что связано с трудностями культивирования этого микроорганизма.

4. На сегодняшний день нет завершенных рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности терапии нехламидийных негонококковых *M. genitalium*-ассоциированных уретритов у мужчин.

5. Открытые несравнительные исследования свидетельствуют о противоречивости данных по эффективности азитромицина — препарата выбора для лечения НГУ в соответствии с существующими международными рекомендациями.

6. Получены обнадеживающие результаты исследования эффективности джозамицина при лечении *M. genitalium*-ассоциированных инфекций у мужчин, что диктует необходимость продолжения интенсивных исследований в данном направлении.

**Статья предоставлена представительством  
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Украине**

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Martin D.H., Bowie W.R.* Management of STD syndromes in men: urethritis in males. In: Holmes K.K., Sparling P.F., Lemon S.M., Stamm W.E., Piot P., Wasserheit J.N., eds. Sexually transmitted diseases. 3d ed.— New York: Mc-Graw-Hill, 1999.— P. 833—845.
2. *Totten Patricia A., Schwartz Margot A., Sjostrm Karen et al.* Whittington Association of Mycoplasma genitalium with Nongonococcal Urethritis in Heterosexual Men // *J. Infect. Dis.*— 2001.— 183.— P. 269—276.
3. *Schwartz M.A., Hooton T.M.* Etiology of nongonococcal nonchlamydial urethritis // *Dermatol. Clinics.*— 1998.— 16.— P. 727—733.
4. *Stamm W.E., Hicks C.B., Martin D.H. et al.* Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: a randomized double-blind study // *JAMA.*— 1995.— 274.— P. 545—549.
5. *Mena L., Wang X., Mroczkowski T.F. et al.* Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a Sexually Transmitted Diseases Clinic in New Orleans // *Clin. Infect. Dis.*— 2002.— 35.— P. 1167—1173.
6. *Shepard M.* Nongonococcal urethritis associated with human strains of «T»-mycoplasmas // *JAMA.*— 1952.— 211.— P. 1335—1340.
7. *Bowie W.R., Wang S.P., Alexander E.R. et al.* Etiology of nongonococcal urethritis: evidence for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum // *J. Clin. Invest.*— 1977.— 59.— P. 735—742.
8. *Tully J.G., Taylor-Robinson D., Cole R.M. et al.* A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract // *Lancet.*— 1981.— 1.— P. 1288—1291.
9. *Krieger J.N.* Trichomoniasis in men: old issues and new data // *Sex. Transm. Dis.*— 1995.— 22.— P. 83—96.
10. *Corey L., Adams H.G., Brown Z.A. et al.* Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications // *Ann. Intern. Med.*— 1983.— 98.— P. 958—972.
11. *Waites K.B., Rikihisa Y., Taylor-Robinson D.* Mycoplasma and Ureaplasma. In Murray P.R., Baron E.J., Tenover J.C., Tenover J.C., eds. Manual of clinical microbiology. 8th ed.— Washington, D.C.: ASM Press, 2003.
12. *Taylor-Robinson D.* Mycoplasma genitalium — an update // *Int. J. STD AIDS.*— 2002.— 13.— P. 145—51.
13. *Ross J.D.C., Jensen J.S.* Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment // *Sex. Transm. Infect.*— 2006.— 82.— P. 269—271.
14. *Taylor-Robinson D.* Mycoplasma and mixed infections of the human male urogenital tract and their possible complications. In Razin S. and Barile M.F. (ed.). The Mycoplasmas Vol. 4.— New York, N.Y.: Academic Press, Inc., 1985.— P. 27—63.
15. *Taylor-Robinson D., Csonka G.W.* Laboratory and clinical aspects of mycoplasmal infections of the human genitourinary tract // *Rec. Adv. Sex. Transm. Dis.*— 1981.— 2.— P. 151—86.
16. *Zhang S., Wear D.J., Lo S.-C.* Mycoplasmal infections alter gene expression in cultured human prostatic and cervical epithelial cells // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*— 2000.— 27.— P. 43—50.
17. *Svenstrup H.F., Fedder J., Abraham-Peskir J. et al.* Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa // *Hum. Reprod.*— 2003.— 18.— P. 2103—3209.
18. *Jensen J.S., Orsum R., Dohn B. et al.* Mycoplasma genitalium: a cause of male urethritis? // *Genitourin. Med.*— 1993.— 69.— P. 265—369.
19. *Taylor-Robinson D., Horner P.J.* The role of Mycoplasma genitalium in nongonococcal urethritis // *Sex. Transm. Infect.*— 2001.— 77.— P. 229—331.
20. *Horner P.J., Gilroy C.B., Thomas B.J. et al.* Association of Mycoplasma genitalium with acute nongonococcal urethritis // *Lancet.*— 1993.— 342.— P. 582—585.
21. *Mena L., Wang X., Mroczkowski T.F. et al.* Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a Sexually Transmitted Diseases Clinic in New Orleans // *Clin. Infect. Dis.*— 2002.— 35.— P. 1167—1173.
22. *Anagrus C., Lore B., Jensen J.S.* Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance and transmission // *Sex. Transm. Infect.*— 2005.— 81.— P. 458—462.
23. *Jensen J.S.* Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2004.— 18.— P. 1—11.
24. *Falk L., Fredlund H., Jensen J.S.* Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with Mycoplasma genitalium than with Chlamydia trachomatis // *Sex. Transm. Infect.*— 2004.— 80.— P. 289—93.
25. *Anagrus C., Lore B., Jensen J.S.* Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance and transmission // *Sex. Transm. Infect.*— 2005.— 81.— P. 458—62.
26. *Eickhoff J.H., Fridmott-Moller N., Walter S. et al.* A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age // *Br. J. Urol. Int.*— 1999.— 84.— P. 827—834.
27. *Krieger J.N., Riley D.E., Roberts M.C. et al.* Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis // *J. Clin. Microbiol.*— 1996.— 34.— P. 3120—28.
28. *Ушкалова Е.А.* Место джозамицина в лечении урогенитальных инфекций, вызываемых внутриклеточными возбудителями // *Фарматека.*— 2006.— № 4.— С. 38—45.
29. *Jernberg E.J., Moi H.* Mycoplasma genitalium — aetiological agent of sexually transmitted infection (Article in Norwegian).— 2007.— 127 (17).— P. 2233—2235.
30. *Jensen J.S., Bjornelius E., Dohn B. et al.* Use of TaqMan 59 nuclease real-time PCR for quantitative detection of Mycoplasma genitalium DNA in males with and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic // *J. Clin. Microbiol.*— 2004.— 42.— P. 683—692.
31. *Jensen J.S., Bjornelius E., Dohn B. et al.* Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic // *Sex. Transm. Dis.*— 2004.— 31.— P. 499—507.
32. *Radcliff K.* European STD Guidelines // *Int. J. STD AIDS.*— 2001.— 12 (suppl. 3).— P. 63—68.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. MMWR 2006.— 55 (N RR-11).— P. 35—37.
34. *Кусина В. и др.* Проект предложений «Современные подходы к ведению пациентов с патологией, ассоциированной с урогенитальными микоплазмами» // *Врач.*— 2007.— № 2.
35. *Renaidun H., Tully J.G., Bebearl C.* In Vitro Susceptibilities of Mycoplasma genitalium to Antibiotics // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1992.— P. 870—872.
36. *Hamasuna R., Osada Y., Jensen J.S.* Antibiotic susceptibility testing of Mycoplasma genitalium by TaqMan 59 nuclease real-time PCR // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2005.— 49.— P. 4993—4398.
37. *Falk L., Fredlund H., Jensen J.S.* Tetracycline treatment does not eradicate Mycoplasma genitalium // *Sex. Transm. Infect.*— 2003.— 79.— P. 318—319.
38. *Bradshaw C.S., Jensen J.S., Tabrizi S.N. et al.* Azithromycin Failure in Mycoplasma genitalium Urethritis // *Emerg. Infect. Dis.*— 2006.— 12 (7).— P. 1149—1152.
39. *Moi H.* Proceedings of the 23d Conference on Sexually Transmitted Infections and HIV/AIDS; 2007 October 11—14.— Dubrovnik, Croatia.
40. *Guschin A., Burtsev O., Tseslyuk M.* Proceedings of the 23d Conference on Sexually Transmitted Infections and HIV/AIDS; 2007 October 11—14.— Dubrovnik, Croatia.

41. Yasuda M., Maeda S., Deguchi T. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycoplasma genitalium* and their bacteriological efficacy for treatment of *M. genitalium*-positive nongonococcal urethritis in men // Clin. Infect. Dis.— 2005.— 41.— P. 1357—1359.

42. Johannisson G., Enstrom Y., Lowhagen G.B. et al. Occurrence and treatment of *Mycoplasma genitalium* in patients visiting STD clinics in Sweden // Int. J. STD AIDS.— 2000.— 11.— P. 324—326.

43. Maeda S.I., Tamaki M., Kojima K. et al. Association of *Mycoplasma genitalium* persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis // Sex. Transm. Dis.— 2001.— 28.— P. 472—476.

44. Bjornelius E., Anagrius C., Bojs G. et al. *Mycoplasma genitalium*: when to test and treat. Present status in Scandinavia. In: 15th Biennial Meeting of the International Society for Sexually

Transmitted Diseases Research. Ottawa, Canada 2003. <http://www.isstdr.org>.

45. Mroczowski T.F., Mena L.A., Nsumai M. et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. In: 16th Biennial Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research. Amsterdam, the Netherlands 2005. <http://www.isstdr.org>.

46. Pereyre S., Guyot C., Renaudin H. et al. In vitro selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae* // Antimicrob. Agents Chemother.— 2004.— 48.— P. 460—465.

47. Храмова Т.Г. Хламидийная и микоплазменная (*M. genitalium*) инфекция урогенитального тракта у девочек до 12 лет и лечение ее джозамицином: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.— Екатеринбург, 2007.

### ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ MYCOPLASMA GENITALIUM-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ У ЧОЛОВІКІВ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ

М.В. Сухорукова, А.В. Гушчин, Д.Л. Вознесенський, І.В. Малев

Одним з головних збудників нехламідійного негонококового уретриту у чоловіків визнають *Mycoplasma genitalium*. У статті розглянуто питання поширеності *M. genitalium*-асоційованих інфекцій урогенітального тракту різної локалізації у чоловіків, проблеми діагностики та лікування цих інфекцій.

### FEATURES OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF MYCOPLASMA GENITALIUM ASSOCIATED INFECTIONS IN MEN. MODERN APPROACHES TO TREATMENT

M.V. Sukhorukova, A.V. Gushchin, D.L. Voznesensky, I.V. Malev

*Mycoplasma genitalium* is one of the main agents of non-Chlamydia non gonococcus urethritis. Questions of *M. genitalium* associated infections of urogenital tract of different localization in men, problems of it's diagnostics and treatment spreading and it's treatment presented in the article.

УДК 615.1-0541(061.5):658.513.3

# ТАЙМ-МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ КАК ПУТЬ ВЗАИМОСВЯЗИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ В АЛГОРИТМЕ: ВРАЧ — ПАЦИЕНТ — ЛЕКАРСТВО

*Н.И. Рыжко, Л.С. Шевченко*

Харьковский областной клинический кожно-венерологический диспансер  
Общественная региональная организация медицинских работников  
и других граждан Слобожанщины «Венус», Харьков

**Ключевые слова:** тайм-менеджмент, медико-фармацевтические компании, эффективность, топ-менеджер, ТМ-диагностика, ТМ-аттестация.

**И**дея создания системы контроля и организации времени в медико-фармацевтических компаниях и других отраслях не нова. Сенека говорил: удержишь в руках сегодняшний день — меньше будешь зависеть от завтрашнего.

В экономике XXI века в связи с возрастанием темпов изменений и степени неопределенности экономической среды увеличивается потребность в повышении адаптивности организации, скорости ее реакции на происходящие изменения. Эта адаптивность становится одним из важнейших факторов конкурентоспособности любой организации, в частности медико-фармацевтических компаний, как составляющая экономической системы. Один из инструментов повышения адаптивности — корпоративное внедрение технологий тайм-менеджмента в качестве элемента системы управления.

Тайм-менеджмент включает всю совокупность технологий планирования работы сотрудника (ов) компании, применяемых индивидуально для повышения эффективности использования рабочего времени и повышения подконтрольности возрастающего объема выполняемых задач.

В последние годы все больше медико-фармацевтических компаний осознают потребность в централизованном корпоративном внедрении технологий тайм-менеджмента. Это обусловлено следующими факторами:

1. Растущие темпы изменений среды деятельности требуют передачи сотрудникам медико-фармацевтических компаний больших полномочий, принятия ими самостоятельных решений и организации, планирования своей работы. Особенно это актуально при большом количестве внешних запросов (от клиентов, поставщиков, субподрядчиков), обращенных непосредственно к сотруднику по его компетенции, что требует самостоятельной расстановки приоритетов (без обращения к непосредственному руководителю) в условиях ограниченного ресурса времени.

2. Возрастает удельный вес нематериальных активов в стоимости организации; «ключевые компетенции» и эффективность их работы становятся за-

логом успешности все большего количества медико-фармацевтических компаний. При этом крайне затруднен внешний контроль за деятельностью сотрудников, имеющей творческий характер, в то время как повышается актуальность самостоятельной организации ими своей работы.

3. Для медико-фармацевтических компаний становятся нормой постоянные существенные изменения деятельности — разработка продуктов, выход на новые рынки, внедрение современных инструментов, систем управления, создание методологии и методик, схем и инструкций по их целевому назначению в конкретном случае, обеспечение направленного действия любой лекарственной формы на болезнь или организм пациента в целом. Этот процесс требует подготовленных специалистов лечебного и фармакологического профиля по вопросам фармакодинамики и фармакокинетики. Участие в доклинических и клинических исследованиях по определению физиологических и клинических биоэквивалентов лекарственных веществ, их эффективности, токсичности, совместимости и побочных действий. В этих условиях для топ-менеджеров и других специалистов компании, соответственно, становится нормой постоянное увеличение количества и объема решаемых задач, а также необходимость постоянно изыскивать резервы времени для осуществления проектов, позволяющих медико-фармацевтической компании непрерывно развиваться.

Указанная потребность современных медико-фармацевтических компаний в централизованном корпоративном внедрении тайм-менеджмента обусловила необходимость определить место технологий тайм-менеджмента в системе управления.

**Корпоративный тайм-менеджмент** — это совокупность технологий встраивания методов тайм-менеджмента в систему управления. Таким образом, если корпоративный менеджмент можно рассматривать как путь «сверху вниз», от построения системы к эффективности ее элементов, то корпоративный тайм-менеджмент — путь «снизу вверх», от персональной эффективности сотрудников к

Таблиця. Потери времени в алгоритме: врач — пациент — лекарство

Потери времени	Очевидные	Скрытые
Индивидуальные	Ошибки Поиск Объективные помехи Транспорт Перемещения Нервозность, повторения Расслабленный режим	Некачественная работа Откладывание Нечеткая цель деятельности Размытые критерии Замедленная адаптация Перегруженность «Зависание» на одной проблеме
Межличностные	Ожидания Помехи, вызванные кем-то Неконструктивная критика Проблемы коммуникации Непредвиденные контакты Открытые конфликты	Невысказанное непонимание Бесцельное общение Информация без движения Частые манипуляции Неоправданная зависимость Молчаливые конфликты

повышению эффективности подразделения и всей организации. Можно сказать, что основными для эффективного развития и процветания медико-фармацевтических компаний являются мероприятия по улучшению процесса без потерь времени, какого звена они бы ни касались (таблица).

Также немаловажным фактором является диагностика тайм-менеджмента. **Диагностика тайм-менеджмента в медико-фармацевтической компании** осуществляется с помощью специальных методик и аттестации. По результатам анонимного анкетирования группы менеджеров выясняется состояние тайм-менеджмента в компании/подразделении (диагностика) либо в личной работе конкретных сотрудников (аттестация). Учитывают десять основных критериев, построенных на основе рефлексивного контура и непосредственно соответствующих таким маркетинговым требованиям:

- 1) материализованность и обозримость задач и информации;
- 2) измеримость результатов, времени и эффективности;
- 3) системность, согласованность, скоординированность работы;
- 4) гибкость деятельности, простота планирования и реагирования;
- 5) целеориентированность, определенность направления;
- 6) приоритизированность, сфокусированность на главном;
- 7) инвестиционность, ориентация на развитие;
- 8) своевременность исполнения;
- 9) контролируруемость исполнения;
- 10) легкость работы.

ТМ-профиль медико-фармацевтических компаний строится по трем основным направлениям:

- 1) личный тайм-менеджмент топ-менеджеров;
- 2) командный тайм-менеджмент — вопросы взаимодействия «по горизонтали» в команде топ-менеджеров;
- 3) корпоративный тайм-менеджмент — вопросы внедрения тайм-менеджмента в работе подчиненных топ-менеджерам подразделений.

Пример ТМ-профиля фармацевтической фирмы «Новартис Фарма Сервисез АГ Швейцария» пред-

ставлен на рисунке, где три контура отражают ситуацию в части личного, командного и корпоративного тайм-менеджмента.

Общий анализ ТМ-профиля медико-фармацевтических компаний (либо одного из ее подразделений) позволяет определить наиболее актуальные направления обучения, составить карту проблем и решений в области управления временем, а также оценить эффективность обучения или внедрения технологий тайм-менеджмента. Результаты ТМ-аттестации конкретного сотрудника являются основой для составления личного плана повышения эффективности.

### Выводы

Таким образом, при правильном внедрении технологий тайм-менеджмента в медико-фармацевтических компаниях можно добиться **экономической эффективности** в следующих секторах.

#### 1. Отделы продаж

При меньших затратах времени менеджеров по продажам на вспомогательные операции и больших — на непосредственное общение с потенциальными клиентами (лечебно-профилактические учреждения, пациенты) можно прогнозировать практически линейное увеличение объемов продаж (возможны исключения, обусловленные ры-



Рисунок. ТМ-профиль

ночной ситуацией). Также целесообразна оценка скорости реагирования на запросы потенциальных клиентов и сравнение ее с аналогичными параметрами работы конкурентов, как одного из ключевых факторов конкурентоспособности.

## **2. Сервисные подразделения, непосредственно взаимодействующие с клиентом**

При эффективной организации времени повышается качество сервиса, которое может быть связано с финансовыми показателями через ценовую политику, политику скидок, сравнение с ценовой политикой и уровнем сервиса конкурентов, качес-

твом и эффективностью предлагаемого фармацевтического препарата.

## **3. Внутренние подразделения, не взаимодействующие с клиентом**

Связь временных показателей с финансовыми может быть проведена через размеры фонда оплаты труда либо уровень лояльности персонала (более организованная и предсказуемая деятельность, меньшее количество стрессов и переработок повышают лояльность сотрудника (ов), которую нетрудно связать с финансовыми показателями в условиях недостаточного качества предложения на совершенствующемся рынке труда).

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Архангельский Г.А.* Организация времени: от личной эффективности к развитию фирмы.— СПб: Питер, 2003, 2004.
2. *Архангельский Г.А.* Корпоративный тайм-менед-

жмент: «баццлла эффективности» в управлении фирмой // Менеджмент сегодня.— 2004.— № 3.

3. *Масааки Имаи.* Гемба Кайдзен: путь к снижению затрат и повышению качества.— М.: Альпина Бизнес Букс, Приоритет, 2005.— 345 с.

## **ТАЙМ-МЕНЕДЖМЕНТ У МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПАНІЯХ ЯК ШЛЯХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ В АЛГОРИТМІ: ЛІКАР — ПАЦІЄНТ — ЛІКИ**

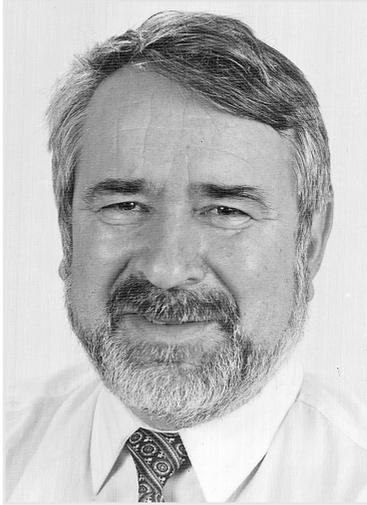
**Н.І. Рижко, А.С. Шевченко**

У статті описано дослідження системи управління медико-фармацевтичною компанією в умовах бізнес-середовища, що динамічно змінюється. Запропоновано і проаналізовано методи й технології тайм-менеджменту як елементу системи управління медико-фармацевтичних компаній.

## **TIME-MANAGEMENT IN THE MEDICAL-PHARMACEUTICAL COMPANIES AS THE WAY OF INTERRELATION AND EFFICIENCY TO ALGORITHM: A DOCTOR – A PATIENT – A MEDICINE**

**N.I. Ryzhko, L.S. Shevchenko**

Research of the control system by a medical-pharmaceutical company operating in the conditions of dynamically changing business-environment presented. Methods and technologies of time-management as an element of a control system of the medical-pharmaceutical companies are offered and analyzed.



## До 70-річчя ВОЛОДИМИРА ГРИГОРОВИЧА КРАВЧЕНКА

**В**иповнилося 70 років доктору медичних наук, професору, заслуженому діячеві науки і техніки України Володимиру Григоровичу Кравченку та 47 років його лікарської та науково-педагогічної діяльності.

В.Г. Кравченко народився 14 серпня 1938 року в місті Золочів на Харківщині. Лікарську діяльність розпочав у 1961 р. після закінчення лікувального факультету Харківського державного медичного інституту на посаді районного дерматовенеролога Золочівської районної лікарні з рекомендацією на наукову роботу. Під час навчання в інституті протягом трьох років очолював терапевтичну секцію студентського наукового товариства, опублікував дві наукові праці. Після закінчення в 1966 р. аспірантури при Українському (Харківському) науково-дослідному інституті дерматології та венерології працював у цьому науковому закладі до 1975 р., спочатку на посаді молодшого, а згодом старшого наукового співробітника. В 1975 р. на конкурсних засадах його обрано асистентом кафедри шкірно-венеричних хвороб Полтавського медичного стоматологічного інституту (з 1999 р. — Українська медична стоматологічна академія), де пройшов шлях від асистента, доцента (1979) до професора, завідувача кафедри (1989—2001). У 1970 р. захистив у Москві при Центральному шкірно-венерологічному інституті кандидатську дисертацію на тему: «Первинно-торпідна гонорея у чоловіків та її епідеміологічне значення», а в 1986-му там же — докторську дисертацію «Розроблення способів та удосконалення методів індивідуальної профілактики венеричних хвороб».

Досвідчений педагог В.Г. Кравченко підготував до 30 випусків українських лікарів, його клінічні лекції постійно високо оцінювали методичні комісії та студенти вишів. Володимир Григорович — автор підручника «Шкірні та венеричні хвороби» для

студентів вищих медичних навчальних закладів (Київ, 1995) та співавтор навчального посібника для лікарів і студентів «Геронтологія» — розділ «Шкіра» (Полтава, 2000). П'ять років він працював за сумісництвом заступником декана медичного факультету. В.Г. Кравченко є автором близько 300 наукових праць, численних методичних рекомендацій та наукових розробок і винаходів. Він розробив відомчу інструкцію «Організація пунктів індивідуальної профілактики венеричних хвороб в Українській РСР» (Київ, 1994) та є співавтором «Інструкції з лікування та профілактики сифілісу і гонореї» (Москва, 1986).

Головний напрям наукової діяльності професора В.Г. Кравченка — пошук і розроблення нових лікарських засобів та способів у галузі дерматовенерології. Результатом багаторічних досліджень став його винахід тепер усевітньо відомого антисептичного лікарського препарату «Цидипол». Його у 1990 р. зареєстровано в Міжнародному патентному центрі (Женева, Швейцарія) як препарат для індивідуальної профілактики венеричних хвороб і як спосіб лікування урогенітального трихомоніазу в жінок. Препарат запатентовано в США, а також в Україні, Російській Федерації та Казахстані. «Цидипол» внесено до «Реєстру лікарських засобів» в Україні, РФ та багатьох українських і зарубіжних довідників, його промислове виробництво освоєно фармацевтичними підприємствами України і близького зарубіжжя. Відомі фахівцям й інші винаходи професора В.Г. Кравченка, захищені патентами в Україні, зокрема «Фармацевтична композиція для отримання лікарських та ветеринарних засобів», «Спосіб лікування урогенітального трихомоніазу в жінок», «Фармацевтичний комплекс для лікування хвороб шкіри», «Спосіб профілактики радіаційних уражень» (2007) та інші. Нині на розгляді в Департаменті інтелектуальної власності заявка В.Г. Кравченка на винахід «Ефективний спосіб місцевої контрацепції з одночасною профілактикою ЗППСШ». Використання зазначених лікарських

засобів і способів лікування дає не тільки терапевтичний, а й високий економічний ефект. Науковий експонат — препарат «Цидипол» був удостоєний срібної медалі ВДНГ СРСР (1990). Результати наукових досліджень В.Г. Кравченко багаторазово доповідав на міжнародних, всесоюзних та республіканських з'їздах, симпозиумах і конференціях. Професор В.Г. Кравченко — постійний член редакційних рад кількох професійних видань: «Український журнал дерматології, венерології, косметології», «Дерматовенерологія, косметологія, сексопатологія», «Українські медичні вісті», головний редактор збірки наукових праць — матеріалів VII Всеукраїнського з'їзду дерматовенерологів України. В 1992 році його обрано дійсним членом Української академії наук (Національного прогресу). В.Г. Кравченко з 1989 року є незмінним головою Полтавського обласного наукового товариства дерматовенерологів (з 2001 р. — обласного осередку Української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів), членом президії УАЛДВК та членом правління Всеукраїнського лікарського товариства. У 1994 р. Володимир Григорович заснував і очолює Полтавське обласне відділення Української секції Міжнародного товариства прав людини

(МТПЛ, штаб-квартира у Франкфурті-на-Майні, Німеччина), з 2000 р. є членом правління УС МТПЛ. Плідну науково-педагогічну і лікарську діяльність професора Кравченка В.Г. відзначено державним знаком «Відмінник охорони здоров'я», медаллю «Ветеран праці», Почесним знаком Міносвіти «Відмінник освіти України». З урахуванням наукових досягнень науково-біографічні матеріали про професора В.Г. Кравченка розміщено в Американському біографічному інституті. В 2006 р. професора В.Г. Кравченка за високі наукові досягнення нагороджено дипломом «Медичний олімп», а Президент України своїм указом від 17 вересня 2007 р. присвоїв йому почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». В.Г. Кравченко продовжує плідно працювати над цікавими науковими проектами, а також бере помітну участь у громадському житті країни з притаманною йому активною життєвою позицією і принциповістю.

*Редакція «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» та президія УАЛДВК щиро поздоровляють ювіляра і бажають йому міцного здоров'я, творчих успіхів, життєвої наснаги на довгі роки.*



## До 70-річчя ВАСИЛЯ ЄВТИХІЙОВИЧА ТКАЧА

30 вересня 2008 року виповнюється 70 років визнаному на Прикарпатті та в Україні вчепому, педагогові, лікарю-дерматовенерологу, громадському діячеві, заслуженому лікарю України, академікові Нью-Йоркської академії наук, кандидатів медичних наук, доценту Василю Євтихійовичу Ткачу.

Народився В.Є. Ткач на Кіровоградщині в селянській сім'ї. Дитинство і юність минули на багатій козацькими традиціями землі — в селі Цвітна, що біля славних Суботова і Чигирина.

По закінченні середньої школи у 1955 році навчався в Кіровоградському медичному училищі, завідував фельдшерсько-акушерським пунктом, служив у війську.

У 1960 році вступив до Івано-Франківського (Станіславського) медичного інституту на лікувальний факультет, який закінчив у 1966 році. Працював лікарем-урологом, заступником головного лікаря з науково-методичної роботи базового санаторію курорту Трускавець. Науковою роботою почав займатися ще на студентській лаві. В 1968 році вступив до очної аспірантури при кафедрі шкірних та венеричних недуг Івано-Франківського медичного інституту, яку закінчив у 1972 році. Під керівництвом відомих вчених, професорів Георгія Овксентійовича Бабенка та Арона Рафаїловича Шифріна виконав і захистив у 1972 році кандидатську дисертацію на тему: «Деякі показники обміну мікроелементів та металоферментів при раку шкіри». З 1972 року працював асистентом, з 1976 — доцентом, а з 1985 до 2000 року завідував кафедрою (курсом) дерматовенерології Івано-Франківської медичної академії (нині університет). Протягом двох років був заступником декана, вісім років працював на посаді декана медичного факультету, а з 1992 до 1997 року — проректором з гуманітарних питань медичного університету.

Наукові дослідження В.Є. Ткача зосереджені на проблемах крайової патології шкіри, професійних хвороб та патогенезу тяжких дерматозів. В.Є. Ткач є автором 5 монографій, 4 методичних посібників, понад 250 наукових праць, 3 винаходів, 14 раціоналізаторських пропозицій. Його монографії «Методи і методики обстеження шкірних і венеричних хвороб»

(два видання), «Екзема дітей», «Паразитарні хвороби шкіри», «Нетрадиційне лікування раку», «Озокерит — лікувальний дар природи» і донині є практичними посібниками для студентів та лікарів. Під керівництвом В.Є. Ткача захищено дві кандидатські дисертації. Науковим хобі Василя Євтихійовича є описання унікальних випадків рідкісних дерматозів, які становлять великий професійний інтерес науковців та практичних дерматологів, педіатрів, генетиків. Ці повідомлення відомі й серед дерматовенерологів зарубіжжя, що дало підстави рекомендувати В.Є. Ткача для обрання членом Нью-Йоркської академії наук.

В.Є. Ткач — активний учасник практично всіх з'їздів, науково-практичних конференцій, зібрань Асоціації дерматовенерологів України, делегат 11 міжнародних з'їздів, фахових симпозіумів і конференцій, член редакційної колегії відомчого наукового журналу.

Василь Євтихійович — лікар високої кваліфікації. За значний практичний внесок у практичну охорону здоров'я в 1995 році указом Президента йому присвоєно почесне звання заслуженого лікаря України. Він є знаним лікарем на Прикарпатті. Професіоналізм, чуйність, людяність, висока відповідальність — ось риси, що слугують його авторитету і повазі серед колег і населення краю. Протягом 15 років В.Є. Ткач очолював обласне науково-практичне товариство дерматовенерологів. Він виховав цілу плеяду дерматологів, які працюють в Україні, близькому і далекому зарубіжжі.

В.Є. Ткач активно бере участь у громадському житті університету, міста та області. У війську був комсоргом полку, в студентські роки очолював студентський профком. З перших днів відновлення «Просвіти» він є активним її пропагандистом, членом координаційної ради обласного осередку Конгресу української інтелігенції, заступником голови комісії обласного осередку наукового товариства імені Тараса Шевченка. В.Є. Ткач — один із безпосередніх організаторів і активних учасників відомої далеко за межами Прикарпаття самодіяльної хорової капели «Сурма». Пропаганда української народної класичної та повстанської пісні є девізом капели. Народна капела «Сурма» — переможець і дипломант багатьох міжнародних і національних конкурсів та фестивалів.

У свої 70 років Василь Євтихійович Ткач у доброму здоров'ї, сповнений творчої енергії та задумів. Щиро зичимо Василю Євтихійовичу міцного здоров'я, творчого довголіття.

*Учні, дерматовенерологи Прикарпаття,  
редакційна колегія журналу*



## До 55-річчя АРКАДІЯ АРТУРОВИЧА ФРАНКЕНБЕРГА

**17** липня 2008 року виповнилося 55 років головному лікарю Дніпропетровського обласного шкірно-венерологічного диспансеру Аркадію Артуровичу Франкенбергу.

А.А. Франкенберг народився у Дніпропетровську. Трудову діяльність розпочав 1970 року санітаром протитуберкульозного диспансеру. В 1971-му вступив на лікувальний факультет Дніпропетровського медичного інституту, після закінчення якого з 1977 року працює у Дніпропетровському обласному шкірно-венерологічному диспансері. За цей час пройшов шлях від лікаря-інтерна, лікаря-ординатора, завідувача відділення до головного лікаря (з вересня 1988 р.). На цій посаді Аркадій Артурович зробив значний внесок у розбудову дерматовенерологічної служби України. Він брав активну участь у розробленні та впровадженні низки організаційних заходів щодо істотного поліпшення діяльності дерматовенерологічної служби — на базі диспансеру вперше в Україні було відкрито кабінет анонімного обстеження та лікування хворих на венеричні хвороби, впроваджено амбулаторне лікування хворих на сифіліс, що дало змогу заощадити значні державні кошти, значною мірою демократи-

зувати підхід до надання медичної допомоги хворим цієї категорії.

А.А. Франкенберг поєднує практичну діяльність з науковою — є автором 75 наукових праць, кандидатом медичних наук, заступником головного редактора фахового журналу «Дерматовенерологія, косметологія та сексопатологія». Бере участь у підготовці молодих лікарів на медичному факультеті Дніпропетровського національного університету, де працює за сумісництвом на посаді доцента.

Активно виконує громадську роботу. В 1996 році організував та очолив міську громадську організацію «Центр сексуального здоров'я», яка надає безплатно медичну допомогу представникам незахищених верств населення, проводить велику профілактичну роботу щодо запобігання захворюванню на СНІД та інші хвороби, що передаються статевим шляхом, особливо серед молоді.

Як організатор охорони здоров'я та лікар-клініцист А.А. Франкенберг має високий авторитет серед колег та населення області. Неодноразово його нагороджували почесними грамотами Міністерство охорони здоров'я, Дніпропетровська обласна державна адміністрація, Дніпропетровська обласна рада. Нагороджений пам'ятним знаком Дніпропетровської міської ради «За вклад у розвиток міста».

*Редакційна колегія журналу, президія Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів сердечно вітають Аркадія Артуровича Франкенберга з першим 55-річчям і зичать успішного продовження професійної і громадської діяльності.*

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

1. Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

2. Авторський оригінал складається з двох примірників:

- тексту (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.);
- таблиць, малюнків, графіків, фотографій з додаванням електронних копій (див. нижче);
- списку цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них мають бути менш ніж п'ятирічної давності);
- резюме, яке повинно містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст обсягом не більшим ніж 0,5 сторінки;
- індекс УДК.

**Увага!** Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів.

3. Структура основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, у тому числі дисертаційних, складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи дослідження», «Результати та їхнє обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямі (Постанова Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України»).

Резюме має доповнювати мову тексту статті (наприклад, якщо стаття написана українською мовою, то резюме має бути російською та англійською мовами), переклад має бути якісний і точний.

4. На 1-й сторінці тексту зазначають: 1) назву статті; 2) прізвища та ініціали авторів; 3) установу, де працюють автори, місто, країну (для іноземців); 4) ключові слова — від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті.

На останній сторінці тексту вміщують: 1) власноручні підписи всіх авторів; 2) печатку та підпис відповідальної особи установи, від якої подається матеріал; 3) прізвище, ім'я та по батькові, поштову адре-

су, номери телефонів (службовий та домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися.

5. Текст друкується шрифтом висотою не меншою 2 мм, на білому папері, через 2 інтервали, на одному боці аркуша формату А4 (210 × 297 мм), з полями з усіх боків по 20 мм.

6. У зв'язку з комп'ютерною технологією підготовки журналу матеріали приймаються тільки на дисках 3,5 дюйма, набрані в редакторі Word for Windows (будь-якої версії) гарнітурою «Times New Roman», 12 пунктів, без табуляторів. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами. Для надійності збереження матеріалу просимо подавати дві копії матеріалів на одній дискеті. Дискету пересилати в твердому конверті.

Таблиці мають бути виконані гарнітурою «Times New Roman», 10 пунктів, без службових символів усередині. Публікації, що містять таблиці, виконані за допомогою табулятора, розглядатися не будуть.

7. Електронні копії малюнків, фотографій приймаються у форматі TIFF (не менше ніж 300 dpi); графіків та схем у форматі EPS або AI окремо від тексту.

8. Усі величини наводяться в одиницях СІ.

9. Список літератури оформляється на окремих сторінках. Джерела подаються в алфавітному порядку (іноземні — окремо). Посилання в тексті зазначаються цифрами в квадратних дужках (наприклад: [7]).

Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, рік, кількість сторінок (наприклад: 6. Дегтярєва І.І. Панкреатит. — К.: Здоров'я, 1992. — 168 с.); для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю (наприклад: 8. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатионової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник. — 1998. — Т. 2, № 2. — С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I.T., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med. — 1998. — Vol. 91, N 2. — P. 71—92.).

10. Автори несуть відповідальність за наукове та літературне редагування поданого матеріалу, цитат та посилань, але редакція залишає за собою право на власне редагування статті чи відмову авторів в публікації, якщо поданий матеріал не відповідає за формою або змістом згаданим вище вимогам.

11. Матеріали, що не відповідають наведеним стандартам публікацій у журналі, редакцією не розглядатимуться та не повертатимуться.

12. Дискети, рукописи, малюнки, фотографії та інші матеріали, надіслані в редакцію, не повертаються.

### ПЕРЕДПЛАТА

#### Шановні читачі!

Передплату на «Український журнал дерматології, венерології, косметології» можна здійснити в усіх поштових відділеннях України.

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 23965