

Український журнал дерматології венерології косметології

**№ 2 (33)
червень 2009 р.**

Заснований у 2001 році

Український журнал дерматології, венерології, косметології
Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology

науково-практичне видання



**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

Головний редактор В. Г. Коляденко

Журнал внесено до переліку фахових видань з медичних наук.
Постанова Президії ВАК України
Протокол № 1-05/6 від 12.06.2002 р.

www.ujdvc.com.ua
www.vitapol.com.ua

**Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2009**

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:

Айзятұлов Р.Ф. (Донецьк)

Андрашко Ю.В. (Ужгород)

Афоніна Г.Б. (США)

Бочаров В.А. (Запоріжжя)

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)

Дюдюн А.Д. (Дніпропетровськ)

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 ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13586-2560ПР від 16.01.2008 р.

Рекомендовано Вченою Радою
НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Протокол № 9 від 07.06.2009 р.

Періодичність — 4 рази на рік

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Керівник проекту
Поліщук А.В.

Відповідальний секретар

Берник О.М.

Друк

АТ ТОВ «ВВ «Аванпост-Прим»,
вул. Сурикова, 3/3, м. Київ, 03035

Свідоцтво суб'єкта
видавничої справи
ДК №1480 від 26.08.2003 р.

Ум. друк. арк. 13,95
Замовлення № 0209D
Наклад 2000 прим.

Періодичність 4 рази на рік

Адреса редакції

вул. М. Коцюбинського, 8а,
м. Київ, 01030

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

E-mail: vitapol@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.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В.О. Сердюковим.

© Український журнал
дерматології, венерології,
косметології, 2009

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2009

www.ujdvc.com.ua

- 5 **ПРИВІТАННЯ**
- ДЕРМАТОЛОГІЯ**
- 6 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ДЕРМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ
ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ
Т.О. Литинська
- 11 ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЗООНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА
З.Р. Камолов, А.Б. Рахматов
- 16 ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ
Э.А. Мурзина
- 20 БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЗЛОРАТАДИНА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Подготовил Ю.В. Андрашко
- 28 «ФОРКАЛ МАЗЬ» — НОВЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ НАРУЖНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА
**Б.Т. Глухенький, А.Б. Глухенькая, Ж.С. Голяс,
А.В. Гунченко, Е.М. Коваль, Т.М. Михасева**
- 31 ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ СРЕДСТВ
НАРУЖНОЙ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ
Т.В. Проценко
- 35 АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ «L-ЦЕТ»
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ
Ю.В. Андрашко, О.М. Галагурич
- 39 МУПИРОЦИН:
АНТИБИОТИК С УНИКАЛЬНОЙ СТРУКТУРОЙ
ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Подготовила М. Мойбенко
- 43 ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ПСОРИКАП»
У МОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ОБМЕЖЕНИМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗУ
О.В. Буянова, І.Г. Цідило
- 46 ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ
ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ
О.О. Сизон, О.Ю. Туркевич
- 55 СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ РАЗНОЦВЕТНОГО ЛИШАЯ
З.Х. Убайдуллаев, А.Б. Рахматов
- 58 ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ
В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ І ЕКЗЕМУ
К.Є. Іщейкін
- 64 АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧІЙ ФОРМІ ГЕРПЕСУ ШКІРИ
НАВКОЛОРОТОВОЇ ДІЛЯНКИ ТА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА В ДІТЕЙ
Б.Г. Коган, Н.О. Савичук, О.Є. Олійник
- 70 ВИПАДОК ТРИХОЕПТЕЛІОМИ В ПРАКТИЦІ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА
Д.С. Поліщук, С.Й. Поліщук
- 72 ПОДАЛЬША ВАЛІДАЦІЯ УКРАЇНСЬКОЇ ВЕРСІЇ
ДЕРМАТОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАЛЬНИКА
ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ SKINDEX-16
П.В. Чернишов

- 75 ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ДЕМОДЕКОЗУ,
РОЗАЦЕА І ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ (АКНЕ)
НА ЗАСАДАХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ З УРАХУВАННЯМ
АНАЛІЗУ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНИХ ТЕСТІВ
НА НАЯВНІСТЬ КЛІЩІВ-ДЕМОДИЦІД
ТА ПРИКРЕТНИХ КЛІНІЧНИХ СИМПТОМОКОМПЛЕКСІВ,
ПРИТАМАННИХ ЦИМ ДЕРМАТОЗАМ
Повідомлення 2
А.В. Клименко, В.І. Степаненко

КОСМЕТОЛОГІЯ

- 86 СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ACNE VULGARIS
Н.С. Городиловський, Л.І. Бондарчук, А.Н. Городиловський

ВЕНЕРОЛОГІЯ

- 88 ГЕНІТАЛЬНА ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ:
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ
ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ РОЗВ'ЯЗАННЯ
Р.Л. Степаненко
- 106 ДЕЯКІ ПИТАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ПРИ КОМБІНОВАНИХ
УРАЖЕННЯХ СЕЧОСТАТЕВОГО КАНАЛУ В ЖІНОК
О.Ю. Туркевич, О.О. Сизон
- 110 КЛАРИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ
Н.Н. Луценко, П.В. Козлов

МЕДИЦИНА ТА ІСТОРІЯ

- 114 ВИЗНАНИЙ ГЕНІЙ ВІТЧИЗНЯНОЇ АНАТОМІЇ
ПРОФЕСОР ВОЛОДИМИР ОЛЕКСІЙОВИЧ БЕЦ
До 175-річчя від дня народження
Підготували В.Ф. Москаленко, В.Г. Черкасов, В.Г. Коляденко

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 117 ШОСТИЙ ВЕСНЯНИЙ СИМПОЗИУМ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ ДЕРМАТОЛОГІВ ТА ВЕНЕРОЛОГІВ
Підготувала К.В. Коляденко
- 119 ДРУГА ЗИМОВА АКАДЕМІЯ ДЕРМАТОЛОГІЇ
2—5 квітня 2009 року, Швейцарія
Підготував П.В. Чернишов
- 120 УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»



Шановні колеги!

Щиро вітаю вас з Днем медичного працівника! Бажаю подальших успіхів у важливій справі охорони здоров'я жителів України.

*Президент Української асоціації
лікарів дерматовенерологів і косметологів,
головний редактор «Українського
журналу дерматології, венерології,
косметології»*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'В.Г. Коляченко'.

професор В.Г. Коляченко

УДК 616.5-002-036.12+616.36+616-08:.33/.34

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

Т.О. Литинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: хронічні дерматози, кислото залежні захворювання, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гелікобактерна інфекція шлунка, «Парієт».

Останніми роками в науково-дослідну роботу і клінічну практику були впроваджені нові інструментальні та лабораторні методи дослідження, які дали змогу уточнити, доповнити, а у низці випадків і переглянути ключові моменти етіології, патогенезу та лікування багатьох захворювань.

Результати численних досліджень доводять, що в клінічній практиці не часто зустрічаються захворювання, які перебігають ізольовано, а зі збільшенням віку хворих кількість нозологічних форм, що реєструється у них одночасно, значно зростає. Особливістю стану здоров'я населення на сучасному етапі є формування поліморбідного фону, полісистемності ураження організму [3, 12, 14, 18]. При цьому наявність зрушень в одних органах і системах негативно впливає на перебіг патологічних процесів у інших [10].

У патогенезі більшості шкірних захворювань значна роль належить патологічним процесам, які відбуваються у внутрішніх органах та системах, зокрема порушенням метаболічного, нейро-гормонального, імунного гомеостазу, а також різним соматичним інфекціям в організмі хворого [10].

Патологія органів травлення є однією з найпоширеніших причин ініціації та підтримання захворювань шкіри [7, 11].

Виникнення та формування поєднаної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та шкіри (на перший погляд, не пов'язаних між собою захворювань) пояснюється, по-перше, їх загальним ембріональним походженням з ектодерми, а по-друге, — структурно-функціональними особливостями та спорідненістю нейрогуморальної, ендокринної регуляції. Також до цього може спричинювати спільність екзогенних і ендогенних етіологічних чинників (токсини, ліки, інфекційні, вірусні агенти або автоімунні, метаболічні чи генетичні чинники, порушення ліпідного обміну, посилення перекисного окиснення ліпідів, ослаблення системи антиоксидантного захисту, порушення синтезу простагландинів тощо), які є пусковими механізмами розвитку як захворювань шкіри, так і органів травлення.

У структурі захворювань ШКТ провідне місце займають кислото залежні захворювання (функціональної та органічної природи), в патогенезі яких основна роль належить порушенню процесів кис-

лотоутворення. Останніх 25 років в світі та й в Україні спостерігається перманентний ріст кислото залежних захворювань. Так, поширення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, за даними різних авторів, сягає 20—50 %, а від пептичних виразок шлунка та дванадцятипалої кишки страждає практично кожний десятий мешканець європейських країн, США, Росії [2, 4, 6, 16].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) перебуває в центрі уваги фахівців різних галузей у зв'язку з появою низки повідомлень про те, що ГЕРХ може бути чинником не тільки диспептичних розладів унаслідок ураження стравоходу, а й викликати патологічні зрушення в інших системах і органах. Однак більшість лікарів вважають це захворювання суто гастроентерологічним і не володіють достатніми знаннями і навичками щодо сучасних методів діагностики та лікування цієї патології. Клінічний перебіг ГЕРХ характеризується наявністю як типових виявів, які значно погіршують якість життя хворих (печія, відрижка кислим, зльовування, нудота, відчуття гіркоти в ротовій порожнині, тяжкість, дискомфорт, зниження апетиту, метеоризм, порушення випорожнення, абдомінальний біль), так і атипичних чи позастравохідних (рефлюксний кашель, ларингіт, астма, ерозії ротової порожнини) [16]. Хворі з атипичними скаргами звертаються до різних фахівців, зокрема зі скаргами на висипи в ротовій порожнині, на язиці і піднебінні — до дерматолога. Згідно з даними літератури, у хворих на ГЕРХ патологічні вияви в ротовій порожнині виявляються в 80 % випадків, причому інших (типових) виявів захворювання у більшості цих хворих не спостерігається. Таким чином, у певній частці хворих на ГЕРХ єдиним клінічним виявом захворювання є наявність вогнищ уражень в порожнині рота, при цьому диспептичні розлади ШКТ (типичні вияви захворювання) можуть бути відсутніми [16]. У зв'язку з цим досить часто таким хворим помилково встановлюють діагноз токсикодермії, афтозного стоматиту, кандидозу тощо. Як наслідок, через відсутність адекватного лікування у хворих спостерігається погіршення клінічного перебігу захворювання та розвиток численних ускладнень функціональної, а згодом і органічної природи [16, 20].

На сьогодні визначена роль гелікобактерної інфекції в патогенезі більшості кислотозалежних захворювань ШКТ [5]. Разом з тим є багато робіт, у яких доведено, що *H. pylori* здатна не тільки безпосередньо спричиняти місцеву запальну реакцію в слизовому шарі шлунка та дванадцятипалої кишки, а й опосередковано впливати на процеси системного запалення шляхом впливу на біохімічні ланки метаболізму в організмі людини. Можливий механізм розвитку екстрагастральної патології пов'язаний з активацією спричиненого *H. pylori* запального процесу, коли відбувається вивільнення цитокінів та медіаторів запалення з наступними системними виявами (системна склеродермія, системний геморагічний васкуліт) [15]. Сучасні дослідження доводять важливе значення гелікобактерної інфекції в етіопатогенезі низки хронічних дерматозів (ХД), зокрема розацеа, хронічної кропив'янки, хронічного червоного вовчака, коловидного облісіння [1, 8, 15, 19, 20]. Ця інфекція значно ускладнює клінічний перебіг ХД, зумовлює їх резистентність до традиційної терапії, значний відсоток рецидивів [1, 8].

Існуючі методи лікування хворих на ХД часто не враховують мультифакторність захворювання, полісистемність ураження організму, є недостатньо ефективними, мають тимчасовий терапевтичний ефект, викликають небажані реакції та ускладнення. Феномен поліморбідності потребує нових підходів до терапії таких хворих. Однак наявність мікст-патології призводить до поліпрагмазії: лікар вимушений призначати хворому 4—5, а іноді і більше препаратів одночасно, що значно збільшує ризик виникнення різних негативних реакцій внаслідок взаємодії ліків. Якщо хворий отримує 2 препарати, то ризик виникнення взаємодії ліків складає 2 %, 5 препаратів — 50 %, 6—7 — 80 % [17]. Таким чином, призначення понад 2 препаратів одночасно є небезпечним, особливо у разі захворювання печінки. Тому при призначенні лікування необхідно надавати перевагу препаратам, які метаболізуються неензимним шляхом, тобто таким, які чинять мінімальний вплив на систему цитохрому P450 [9, 16, 17]. Отже, лікування хворих з поєднаною патологією повинне бути індивідуалізованим, комплексним, з використанням мінімальної кількості необхідних терапевтичних засобів — ефективних і з високим профілем безпечності.

З наведеного вище постає необхідність поглибленого вивчення впливу патології органів травлення, зокрема кислотозалежних захворювань, на характер перебігу хронічних дерматозів та розроблення нових і вдосконалення існуючих методів комплексної терапії цих хворих, що дасть змогу підвищити ефективність лікування, а також знизити частоту рецидивів.

Матеріали та методи дослідження

На кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу НМУ імені О.О. Богомольця було обстежено і проліковано 56 хворих на хронічні дерматози, серед них алергодерматози (ато-

пічний дерматит, себорейний дерматит, мікробна екзема) було діагностовано у 36 (64 %) осіб, псоріаз — у 20 (36 %). Жінок було 20 (36 %), чоловіків — 36 (64 %), вік хворих коливався в межах від 35 до 69 років, термін захворювання складав від 21 до 54 років. Двадцять здорових донорів склали групу контролю.

Анамнестично уточнювалися дані стосовно тривалості захворювання, можливих причин і обставин, які передували його виникненню і розвитку, перенесених і супутніх захворювань, а також щодо наявності чи відсутності ремісій; приділяли увагу побутовим умовам життя і праці хворих, режиму і характеру харчування.

За характером клінічного перебігу вульгарний псоріаз діагностовано у 17 (85 %) хворих, артропатичний — у 3 (15 %). У більшості випадків у хворих була стадія прогресування процесу, осінньо-зимовий тип захворювання. У всіх хворих на алергодерматози спостерігалася стадія загострення клінічного перебігу захворювання: патологічний процес носив розповсюджений характер з локалізацією на шкірі обличчя, волосистої частині голови, тулубі, кінцівках. На тлі набряку, мокнуття спостерігалася численна висипка (запальні плями, папули, екскоріації, лусочки, серозно-геморагічні кірочки). Суб'єктивно: свербіж, порушення сну.

Усім хворим проведено дворазове клініко-лабораторне обстеження (до та після лікування), яке включало консультації суміжних фахівців (гастроентерологів, хірургів, стоматологів та ін.), загальноклінічні аналізи, ФГДС, обстеження хворих на наявність *H. pylori* шлунка, УЗД, біохімічне дослідження крові. Визначення *H. pylori* шлунка проводили за допомогою ¹³C-уреазного дихального тесту. Цей неінвазивний спосіб дослідження є простим у методичному відношенні і має майже 100 % чутливість та специфічність. Для проведення ¹³C-сечовинного дихального тесту використовували німецьку систему IRIS фірми Wagner з інфрачервоним аналізатором.

Результати та їхнє обговорення

На підставі даних клініко-лабораторних обстежень із залученням суміжних фахівців (гастроентерологів, хірургів, стоматологів та ін.) у 56 (100 %) хворих на хронічні дерматози діагностовано супутні хронічні захворювання, причому у 50 (89 %) з них виявлено патологію з боку органів травлення (таблиця).

Слід зазначити, що у більшості цих хворих спостерігалася мультиорганна гастроентерологічна патологія, тобто в патологічний процес був залучений не один окремий орган, а й суміжні — підшлункова залоза (ПЗ), шлунок, дванадцятипала кишка, печінка та інші. Це зумовлено структурно-функціональними особливостями ШКТ, спільністю нейрогуморальної та ендокринної регуляції органів травлення.

У 31 (55 %) хворого на хронічні дерматози діагностовано GERX (асоціацію з *H. pylori* шлунка виявлено у 27 (87 %) з них). Хворі зазвичай скаржилися на печію, відрижку кислим, знижений апетит, від-

Таблиця. Супутні захворювання органів травлення у хворих на хронічні дерматози

Нозологія	Кількість хворих
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	31
Виразка, зокрема з ерозіями (гострими) дванадцятипалої кишки	6
Хронічний холецистит	12
Жовчнокам'яна хвороба	6
Хронічний панкреатит	18
Стеатоз	10
Алкогольна хвороба печінки	4

чуття гіркоти в ротовій порожнині, метеоризм та абдомінальний біль.

Патологія гепатобіліарної системи спостерігалася у 32 (57 %) хворих, причому у 28 (87 %) з них була поєднана гастроентерологічна патологія, переважно з ГЕРХ та захворюваннями ПЗ.

Таким чином, у 44 (88 %) з 50 (100 %) хворих на хронічні дерматози, патологія органів травлення носила мультиорганний характер, тобто практично у кожного пацієнта діагностовано кілька нозологічних форм. Наприклад, у хворого Д., 1948 року народження, який перебував на лікуванні та наступному диспансерному обліку на кафедрі шкірних та венеричних хвороб, діагностовано мікробну екзему, ГЕРХ, асоційовану з *H. pylori*, алкогольну хворобу печінки, хронічний панкреатит у стадії ремісії.

Усі хворі були обстежені на наявність гелікобактерної інфекції шлунка. *H. pylori* шлунка виявлено у 47 (84 %) хворих; у групі контролю *H. pylori* виявлено у 10 (50 %) осіб.

Враховуючи, що одним із завдань дослідження було вивчення впливу патології органів травлення на характер перебігу хронічних дерматозів, усіх пацієнтів перед проведенням лікування розподілено на дві рівноцінні клінічні групи. За статтю, віком, клінічною картиною, тривалістю дерматозу та наявністю супутніх захворювань склад основної та порівняльної груп значно не відрізнявся.

З дослідження виключено 6 (11 %) хворих на ХД, у яких супутньої гастроентерологічної патології не виявлено.

Усього до першої (основної) групи включено 33 пацієнти (23 — хворі на АД, 10 — на псоріаз). Хворі цієї групи отримували комплексне лікування, яке включало базову терапію (дезінтоксикаційні, антигістамінні, седативні препарати, зовнішні засоби) та терапію, спрямовану на нормалізацію виявлених порушень з боку органів травлення. Хворі другої (порівняльної) клінічної групи, до якої ввійшли 17 пацієнтів (10 — хворі на АД, 7 — на псоріаз), отримували лише базову терапію.

Хворим основної групи, у яких виявлено *H. pylori* шлунка на тлі захворювань органів травлення (ГЕРХ, пептична виразка, диспепсія), призначено антигелікобактерну терапію. Ерадикацію гелікобактерної інфекції проводили згідно з положеннями Маастрихту-3 таким чином: хворим призначали «Паріет» по 20 мг, кларитроміцин по 500 мг, амоксицилін по 1000 мг [9]. Усі препарати призначали двічі на добу протягом 7—10 діб. Хворим цієї ж групи, у яких виявлено кислотозалежні захворювання органів травлення, хронічний панкреатит, але результат ¹³C-уреазного дихального тесту був негативним, призначали «Паріет» натще по 20 мг один раз на добу на тлі базової терапії.

Включення до схеми антигелікобактерної терапії, а також до схем лікування низки захворювань органів травлення, згідно зі стандартами лікування, одного з інгібіторів протонної помпи (ІПП), а саме «Парієту», зумовлено таким [14]. «Парієт» має значний кислотознижувальний ефект, інгібує базальну і стимульовану секрецію шляхом пригнічення ферменту Н⁺/К⁺-АТФази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка та сприяє нормалізації екскреторної функції підшлункової залози (ПЗ). «Парієт» характеризується високою біодоступністю та селективністю, відсутністю ефекту звикання, внаслідок чого не виникає необхідності підвищення його дози (навіть у разі тривалого застосування), високим профілем безпечності, майже повною відсутністю небажаних реакцій та ускладнень. Останнє пояснюється особливостями його метаболізму, який відбувається переважно неензимним шляхом, без участі системи цитохрому Р450 [9]. Це єдиний препарат з групи інгібіторів протонної помпи, рекомендований для 7-денної ерадикаційної схеми антигелікобактерної терапії; він не тільки сприяє трансформації бактерій у вегетативні форми, чутливі до антибіотиків, а й має самостійну антигелікобактерну дію. На особливу увагу «Парієт» заслуговує у разі поєднаної гастроентерологічної патології, наприклад, ГЕРХ та патології гепатобіліарної системи [9], ГЕРХ та хронічного панкреатиту (зниження кислотності в шлунку та зменшення синтезу секретину, холецистокініну, гормонів ШКТ сприяє пригніченню екскреторної функції ПЗ, що забезпечує її функціональний спокій) [13, 14], а також під час проведення тривалої терапії глюкокортикостероїдами, нестероїдними протизапальними препаратами («Парієт» стимулює продукцію муцину та слизу в шлунку, що підвищує захисні властивості слизового шару ШКТ) [20].

Терапевтичну ефективність лікування оцінювали на підставі найближчих та віддалених його результатів. Оцінку клінічної ефективності лікування хворих на АД проводили за допомогою загально-визнаних критеріїв ефективності (визначали динаміку об'єктивних та суб'єктивних ознак захворювання). При цьому враховували ступінь усунення клінічних виявів дерматозу, зокрема термін початку ремісії, її тривалість, частоту рецидивів, стабільність результатів антигелікобактерної терапії та усунення диспептичних явищ (відновлення апетиту, зникнення печії, відрижки кислим, відчуття

гіркоти в ротовій порожнині, метеоризму та абдоминального болю).

Оцінку клінічної ефективності лікування хворих на псоріаз проводили за допомогою порівняння показників PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Під час комплексного лікування у хворих основної групи швидше і в більшому обсязі відбувався регрес клінічних ознак дерматозу. Вже наприкінці 3-ї доби від початку терапії у хворих на алергодерматози спостерігали відсутність нових елементів висипки, зменшення гіперемії, набряку, мокнуття, кількості лусочок у вогнищах ураження, при цьому відбувалася нормалізація сну та зменшення інтенсивності свербіжжю. Внаслідок лікування одужання або значне клінічне поліпшення досягнуто у 18 (78 %) пацієнтів основної групи проти 2 (20 %) хворих порівняльної групи. Поліпшення спостерігалося у 5 (22 %) пацієнтів основної і 5 (50 %) порівняльної груп. Ефект лікування було оцінено як «без змін» у 3 (30 %) хворих порівняльної групи. PASI у хворих на псоріаз основної групи знизився на 75 %, проти 40 % у групі порівняння. Рецидиви захворювання спостерігали у 4 (12 %) пацієнтів основної групи проти 8 (47 %) хворих порівняльної групи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович Л.Є. Аспекти етіопатогенезу і лікування хворих на акне розацеа на основі характеристики структурно-функціонального стану езофагогастроудоденальної системи: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1998.— 26 с.
2. Бабак О.Я., Просолонко К.О. Чи всі рабепразоли є однаковими? Вивчення антисекреторної дії оригінального та генеричних рабепразолів за даними тривалого моніторингу рН шлунка // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 3.— С. 2—8.
3. Боровенський В.П., Міхлін М.М., Свиридчук В.З. Використання комп'ютерних технологій для аналізу закономірностей поєднання захворювань // Форум з міжнародною участю «Інформаційні технології в охороні здоров'я та практичній медицині».— К., 2006.— С. 26—27.
4. Гравіровська Н. Г. та ін. Показники поширеності та вперше виявленої патології органів травлення у міського населення // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 1 (39).— С. 4—6.
5. Диагностика и лечение хронического гастрита, язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, болезни Менетрие. Предупреждение злокачественной лимфомы и рака желудка, вызванных инфекцией хеликобактер пилори / Под ред. В.Г. Передера.— К., 1999.— 187 с.
6. Ивашкин В.Т. ГЭРБ — болезнь XXI века // IX Международная сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов «Пищевод-2002», 30—31 окт., 1999.— М., 2002.
7. Кубергер М.Б. и др. Сочетанные аллергические кожные гастроинтестинальные поражения у детей // Педиатрия.— № 9.— 1999.— С. 64—67.
8. Литинська Т.О. Виявлення хеликобактерної інфекції у хворих на коловидне облисіння та комплексний метод терапії захворювання // Ліки України.— 1999.— № 6.— С. 53—55.
9. Лопина О.Д., Маев І.В. Семейство ингибиторов протонного насоса слизистой оболочки желудка // Харківська хірургічна школа.— 2004.— № 4 (13).— С. 123—130.
10. Некрасова А. Кожные проявления внутренних болезней // Нувель эстетик.— 2005.— № 1.— С. 90—100.

Крім того, у всіх хворих основної групи зникли клінічні вияви патології органів травлення, при цьому ефективність антигелікобактерної терапії склала 94 %, спостерігалося поліпшення загального стану, були усунуті вияви астеновегетативного синдрому — хворі перестали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, психоемоційну лабільність.

Таким чином, запропонований комплексний метод лікування ХД з урахуванням супутньої патології органів травлення забезпечує значне підвищення ефективності лікування та зменшення частоти рецидивів. При цьому перевагами запропонованого способу є те, що після лікування були усунуті клінічні вияви захворювань органів травлення, астеновегетативний синдром (хворі переставали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, порушення сну, психоемоційну лабільність), що дало змогу значно поліпшити якість життя пацієнтів.

Розроблений комплексний метод лікування може призначатися хворим як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

11. Осипова Л.С. Особенности патогенетической терапии больных с крапивницей // МЛ.— 2008.— № 3 (49).— С. 62—65.
12. Свиридчук В.З. Використання коефіцієнта поєднання для характеристики етіологічних чинників хронічного панкреатиту за допомогою комп'ютерних технологій аналізу електронних баз даних (реєстрів) захворюваності // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 1 (39).— С. 7—15.
13. Скрипник І.М., Малик Л.В. Раціональний вибір інгібітору протонної помпи при лікуванні кислотозалежних хвороб з позицій високої ефективності та безпечності // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 4 (42).— С. 48—51.
14. Ткач С.М., Николаева А.П. Эрадикация инфекции Helicobacter pylori: современное состояние проблемы с точки зрения доказательной медицины // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 1 (39).— С. 55—61.
15. Фогсенко Г.Д. Helicobacter pylori и внегастральные проявления // Укр. терапевт. журн.— 2004.— № 2.— С. 95—99.
16. Фогсенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: теория и практика // Здоров'я України.— 2008.— № 19 (1).— С. 12.
17. Харченко Н.В. Селективные ингибиторы протонной помпы — новый шаг в терапии гастроэнтерологической патологии // Здоров'я України.— 2008.— № 19 (1).— С. 14.
18. Щербина М.Б. та ін. Варіанти розладів біліарної моторики в разі поєднання з іншими хворобами травної системи та їхній взаємозв'язок із функціональним станом вегетативної нервової системи // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 6 (20).— С. 38—45.
19. Rehora A., Drago F., Parodi A. May Helicobacter pylori be important for dermatologists? // Dermatology.— 1995.— P. 6—8.
20. Scoczylas T. et al. Значительное увеличение содержания желудочного муцина после введения рабепразола // Dig. Dis. Sci.— Vol. 48, N 2.— 2003.— P. 322—328.
21. Starfield B. et al. Comorbidity: implication for importance of primary case in case management // Ann. Fam. Med.— 2003.— Vol. 1.— P. 8—14.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**Т.А. Литинская**

В статье приведены данные обследования и лечения больных с наиболее распространенными хроническими дерматозами (ХД). У 89 % из них была выявлена сопутствующая патология органов пищеварения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, хронический панкреатит и др.). При этом на основании результатов ¹³С-уреазного дыхательного теста у 71 % больных с ХД была выявлена хеликобактерная инфекция желудка.

Разработанный комплексный метод лечения больных с ХД с учетом патологии органов пищеварения позволил значительно повысить эффективность терапии и снизить количество рецидивов.

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIGESTION DISEASES**Т.О. Lytynska**

Data regarding the examination and treatment of patients suffering from the most widespread chronic dermatoses presented in the article. In 89 % of patients had concomitant pathologies of the digestion organs (gastro-esophageal reflux disease, functional dyspepsia, chronic pancreatic disease, etc.). Based on the results of ¹³C-urease respiratory test, it was discovered that 71 % patients with chronic dermatoses had *Helicobacter pylori* stomach infection.

A method proposed for the combined therapy of patients with chronic dermatoses with due regard for the digestion system pathology made possible to increase efficacy of treatment and to decrease the number of relapses.

УДК 616.993.161/.162:616.5]-07-085

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗООНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

З.Р. Камолов, А.Б. Рахматов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ Республики Узбекистан

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, клинические варианты, эндогенная интоксикация, корригирующая терапия.

Проблема лейшманиоза занимает одно из важнейших мест в тропической патологии. Кожный лейшманиоз в настоящее время регистрируется почти в 92 странах мира, и ежегодно частота заболевания увеличивается [2, 4, 7, 16, 19, 23, 25, 27].

В государствах Средней Азии основные эндемические зоны расположены в Узбекистане и Туркменистане, где в силу природных условий и особенностей эпидемиологии зоонозный кожный лейшманиоз (ЗКЛ) представляет серьезную проблему, причем нередко могут наблюдаться значительные вспышки заболевания [1, 4, 15, 19, 23].

Природными резервуарами возбудителя кожного лейшманиоза являются большая и краснохвостая песчанки, а переносчиками — москиты (*Phlebotomus papatasi*). Уровень пораженности больших песчанок кожным лейшманиозом в разных очагах находится в пределах 12,8—98,2%, а краснохвостой песчанки — 9,2—15,2% [14, 15, 19, 23]. На территории Узбекистана выделяют лейшмании трех видов: *L. major*, *L. turanica*, *L. gerbilli* [4, 19, 22], причем, как правило, *L. major* вызывает именно зоонозный кожный лейшманиоз.

Кожный лейшманиоз является одним из немногих протозойных заболеваний, перенесение которого приводит, как правило, к развитию стойкого иммунитета, причем полная невосприимчивость организма к повторному заражению возникает уже на втором месяце от начала заражения [7, 14, 16, 19].

Вопросы иммунитета при кожном лейшманиозе широко дискутируются, и имеющиеся разногласия в вопросах механизма иммунитета объясняются несовершенством методов исследования, неспецифичностью антигенов, от которых в значительной степени зависит успешность подготовки иммунологических реакций [14, 16, 29].

Наличие иммунологических нарушений, клиническая картина дерматоза, характеризующаяся образованием лейшманиозных язв, способны вызывать эндогенную интоксикацию, которую необходимо учитывать при разработке комплексного лечения больных ЗКЛ [3, 9, 28].

Следует подчеркнуть, что эндогенная интоксикация представляет собой синдром, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях организма избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ или кле-

точного реагирования — эндогенных токсических субстанций [5, 6, 9, 13, 28].

Для диагностики эндогенной интоксикации традиционно используют два подхода: клинический и лабораторный, которые дополняют друг друга. Клиническая оценка синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) не лишена субъективности и сопряжена с опытом и знаниями врача, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное лечение, малоинформативна для выбора и способа эффективной терапии. Поэтому большое значение для диагностики СЭИ придается лабораторным исследованиям [5, 10, 18, 26]. В связи с вышесказанным остается актуальной оптимизация лечения больных кожным лейшманиозом с учетом эндогенной интоксикации.

Цель исследования — изучение эффективности системной энзимотерапии в комплексном лечении больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Работа выполнена на базе Бухарского областного кожно-венерологического диспансера и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии МЗ Республики Узбекистан.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 120 больных зоонозным кожным лейшманиозом (ЗКЛ) в возрасте от 17 до 65 лет, среди которых мужчин было 68 и женщин — 52. По клиническим формам больные ЗКЛ были разделены, согласно классификации П.В. Кожевникова, таким образом: I группа — с изъязвленными лейшманиомами без осложнений — 35 (29,2%) больных; II — с лейшманиомами с лимфангоитами и лимфаденитами — 28 (23,3%); III — с лейшманиомами с бугорками обсеменения — 30 (25,0%); IV — с лейшманиомами с лимфангоитами и бугорками обсеменения — 27 (22,5%) больных.

Основная часть больных в течение года и более проживали в эндемичных районах, в связи с чем не представлялось возможным точно определить сроки инкубационного периода заболевания. Из анамнеза установлено, что сначала появились на различных участках кожи ярко-красные высыпания величиной с горошину и более, которые сопровождались умеренными субъективными ощущениями и выраженным отеком окружающей ткани (рис. 1).

В течение 2—3 нед наступало изъязвление очага, причем лейшманиома увеличивалась за счет распада окружающего инфильтрата (рис. 2). У отдельных пациентов из-за периферического роста лейшманиомы сливались между собой и образовывались крупные очаги поражений с обильным гнойно-некротическим отделяемым (рис. 3). Иногда изъязвления отмечались на местах лимфангоита (рис. 4).

Локализация лейшманиом была весьма вариабельной: на голове — у 10 (9,8 %) больных, на шее и туловище — у 12 (11,7 %), на верхних конечностях —

у 39 (38,2 %), на нижних конечностях — у 41 (40,3 %). Следовательно, наиболее частой локализацией лейшманиом являются конечности (78,5 %).

Было проведено изучение отдельных показателей СЭИ. Сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) оценивали по методу А.А. Тогобаева и соавторов [26], уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) — по методу Н.И. Габриэляна и соавторов [10]. Контрольную группу составили 22 практически здоровых лица.

Для фармакологической коррекции эндогенной интоксикации использовали системную энзимотерапию, в частности, препарат «Контаб» фармацевтической компании Efrose Chemical Industries (Пакистан), который владеет иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим и антиагрегационным действиями. Его рекомендуют применять в комплексной терапии при следующих заболеваниях: тромбозах, посттромбофлебитической болезни, воспалении мочеполового тракта, воспалении верхних и нижних дыхательных путей, панкреатите, гломерулонефрите, ревматоидном артрите, атопическом дерматите, угревой болезни, воспалении мягких тканей, ожогах.

Применение препаратов системной энзимотерапии весьма перспективно благодаря сочетанию противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов, а также хорошей переносимости при практическом отсутствии опасных для жизни побочных реакций [20, 21, 24]. Доза препарата «Контаб» при активном воспалительном процессе различной этиологии обычно составляет 5 драже 3 раза в 1 сут за 30—40 мин до еды. Длительность лече-



Рис. 1. Начальные проявления лейшманиоза



Рис. 2. Изъязвление и увеличение лейшманиомы



Рис. 3. Крупные очаги поражений с обильным гнойно-некротическим отделяемым



Рис. 4. Изъязвления на местах лимфангоита

ния определяется индивидуально. Препарат можно применять непрерывно в течение 12 мес и более без специального лабораторного контроля.

«Контаб» представляет собой комбинацию натуральных высокоактивных энзимов растительного и животного происхождения. Надежность и высокая эффективность при общей хорошей переносимости определяет широкий спектр клинического использования [8, 12, 21].

Необходимо подчеркнуть, что методы исследований соответствовали стандартам курации дерматологических больных. Кроме того, все пациенты по поводу зоонозного кожного лейшманиоза получали этиотропную терапию — «Тербизил» по 250 мг/сут в течение 28 сут.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования эндогенной интоксикации у 120 больных с различными формами кожного лейшманиоза представлены в табл. 1.

Таким образом, практически при всех клинических формах ЗКЛ наблюдаются признаки СЭИ, и наиболее показательным является тест на ССЭ. Он был повышен у пациентов IV группы по сравнению с контролем примерно в 2 раза: ($55,23 \pm 5,01$) и ($29,62 \pm 1,69$) % соответственно. Это свидетельствует о том, что осложненные формы ЗКЛ сопровождаются наиболее выраженными симптомами эндогенной интоксикации, требующей соответствующей коррекции.

Для оценки системной энзимотерапии («Контаб») все больные ЗКЛ были подразделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, давности заболевания и клиническим формам дерматоза: I группа (57 больных) получала «Тербизил» по 250 мг/сут в течение 28 сут; II (63 больные) — «Тербизил» с «Контабом» по 5 таблеток 2 раза в 1 сут (до еды) в течение 20 сут.

Критериями эффективности лечения считали сроки очищения лейшманиом от гнойно-некротического налета, паразитологическое выздоровление, эпителизация язв и полное рассасывание специфических осложнений зоонозного кожного лейшманиоза.

У больных, получавших «Тербизил» в сочетании с «Контабом», отмечалось более быстрое очищение лейшманиом от гнойно-некротического отделяемого (табл. 2).

Лечение способствовало регрессу всех элементов с образованием поверхностной рубцовой

Таблица 1. Зависимость эндогенной интоксикации от клинических форм зоонозного кожного лейшманиоза

Группа больных	ССЭ, %	СМП, ед.
I (n = 35)	$33,25 \pm 5,06^*$	$0,481 \pm 0,003^*$
II (n = 28)	$52,17 \pm 4,25^*$	$0,915 \pm 0,001^*$
III (n = 30)	$49,21 \pm 3,03^*$	$0,957 \pm 0,003^*$
IV (n = 27)	$55,23 \pm 5,01^*$	$0,975 \pm 0,001^*$
Контрольная (n = 22)	$29,62 \pm 1,69$	$0,215 \pm 0,003$

Примечание. * Достоверность различий по отношению к контрольной группе при $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Зависимость срока очищения лейшманиозных язв от давности заболевания, сутки

Давность заболевания, сут	I группа (n = 57)	II группа (n = 63)
7—30	$6,25 \pm 0,17$	$4,7 \pm 0,13$
31—45	$9,7 \pm 0,25$	$6,15 \pm 0,27$

Примечание. * Достоверность различий между I и II группами при $p \leq 0,05$.

атрофии кожи, причем лучший эффект был достигнут у больных, получавших «Тербизил» в сочетании с «Контабом». Так, если у больных I группы с осложненной формой ЗКЛ полное заживление происходило на ($29,14 \pm 1,55$) сутки с момента лечения, то у больных II группы — на ($23,56 \pm 2,05$) сутки. Остальные показатели сравнительной эффективности представлены в табл. 3.

Установлено, что заживление лейшманиозных язв зависело от их локализации, размеров и клинической формы ЗКЛ. При расположении изъязвленных лейшманиом на разгибательной поверхности конечностей и, особенно, в области суставов замедлялись сроки очищения от гнойно-некротического налета, эпителизации и рубцевания. Если очаги поражения находились в областях лица и шеи, то период выздоровления укорачивался и, наоборот, при локализации на дистальных участках конечностей, особенно на стопах, удлинялся. Возможно, это связано с особенностями кровоснабже-

Таблица 3. Сроки полного заживления язв в зависимости от клинических форм ЗКЛ, сутки

Клиническая форма	I группа (n = 57)	II группа (n = 63)
Изъязвленная лейшманиома без осложнений (n = 35)	$20,5 \pm 2,01$	$17,05 \pm 0,96^*$
Лейшманиомы с лимфангоитом и лимфаденитом (n = 28)	$25,57 \pm 1,25$	$21,61 \pm 3,05^*$
Лейшманиомы с бугорками обсеменения (n = 30)	$27,17 \pm 2,65$	$22,65 \pm 4,55^*$
Лейшманиомы с лимфангоитами и бугорками обсеменения (n = 27)	$29,14 \pm 1,55$	$23,56 \pm 2,05^*$

Примечание. * Достоверность различий между I и II группами больных ЗКЛ при $p \leq 0,05$.

Таблица 4. Динамика показателей СЭИ у больных ЗКЛ в процессе терапии

Группа		ССЭ, %	СМП, ед.
I («Тербизил»)	До лечения	46,51 ± 2,07	0,835 ± 0,001
	После лечения	33,25 ± 5,61*	0,515 ± 0,009
II («Тербизил» + «Контаб»)	До лечения	47,25 ± 3,54	0,802 ± 0,003
	После лечения	27,05 ± 1,17*	0,185 ± 0,001*
Контрольная		29,62 ± 1,69	0,215 ± 0,003

Примечание. * Достоверность различий между показателями до и после лечения при $p \leq 0,05$.

ния и частотой травматизации на этих участках и возникающими впоследствии диагностическими ошибками [2, 4, 7, 11, 17, 27].

Более выраженный терапевтический эффект у больных ЗКЛ, получавших дополнительно препарат «Контаб», объясняется и значительным снижением уровня эндогенной интоксикации (табл. 4).

Итак, использование препаратов СЭТ, обладающих универсальными свойствами воздействия на различные органы и системы, является весьма перспективным. Применение СЭТ в комплексе с другими препаратами способствует уменьшению их побочных эффектов, ограничению неблагоприятного

влияния на системы и органы, состояние гомеостаза, иммунитета и другие процессы [8, 12, 20, 21, 24].

Выводы

Таким образом, включение системной энзимотерапии («Контаб») в комплексное лечение больных ЗКЛ значительно повышает терапевтический эффект, связанный с коррекцией проявлений эндогенной интоксикации, выявляемых при различных клинических формах дерматоза. Разработанный метод лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом может быть широко использован в амбулаторных условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Д.М. Лечение кожного лейшманиоза иммуномодулятором гепон // Матер. V съезда дерматовенерологов Узбекистана.— Ташкент, 2008.— С. 9—10.
2. Агакишев Д.Д. Эволюция клинических проявлений кожного лейшманиоза, приводящих к диагностическим ошибкам // Вестн. дерматол.— 2005.— № 3.— С. 64—65.
3. Алексеева Е.И., Шахбазян Н.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита.— М., 2002.— 296 с.
4. Аляви С.Ф. Клинико-экспериментальное обоснование применения мази Лешмицин при зоонозном кожном лейшманиозе: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.— Ташкент, 2000.— 18 с.
5. Аполленина А.В., Яковлев М.Ю., Рудин А.А. Эндотоксинсвязывающие системы крови // Журн. микробиол.— 1990.— № 11.— С. 100—106.
6. Арифов С.С., Шагыев Д.Б., Кабулов Ш.М. Состояние синдрома эндогенной интоксикации у больных вульгарными угрями // Матер. VIII Всерос. съезда дерматовенерологов.— М., 2001.— С. 157.
7. Баткаев Э.А. Лейшманиоз кожи // Вестн. последиплом. мед. образования.— 2001.— № 4.— С. 56—58.
8. Виссарионова В.А. Новые аспекты системной энзимотерапии.— М.: Триада-Фарм, 2001.— 160 с.
9. Волик А.П., Рассказов А.И., Бугин В.Н. Синдром эндогенной интоксикации и возможность терапевтической коррекции его при хронических дерматозах // Матер. VIII Всерос. съезда дерматовенерологов.— М., 2001.— С. 198.
10. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при неврологических заболеваниях // Клини. мед.— 1981.— № 10.— С. 38—42.
11. Гаджимурадова М.А. Случай антропонозного кожного лейшманиоза в Дагестане // Клини. дерматол. и венерол.— 2007.— № 5.— С. 36—37.

12. Гариб В.Ф. Системная энзимотерапия и воспаление // Журн. теор. и клин. мед.— 2005.— № 4.— С. 84.
13. Дикова О.В., Селиванова С.В. Роль свободных радикалов и состояние эндотоксикоза в патогенезе экземы // Матер. VIII Всерос. съезда дерматовенерологов.— М., 2001.— С. 125.
14. Добржанская Р.С. Серо-иммунологические аспекты в клинике кожного лейшманиоза.— Ашхабад, 1984.— 224 с.
15. Добржанская Р.С., Солганик Р.И., Ермаков М.Н. Иммунизация в комплексной терапии зоонозного кожного лейшманиоза // Вестн. дерматол.— 1996.— № 6.— С. 71—73.
16. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни.— М.: Медицина, 1997.— С. 142—143.
17. Какабаева О.А., Абиева А.А. Опыт применения цефотаксима в лечении кожного лейшманиоза // Матер. V съезда дерматовенерологов Узбекистана.— Ташкент, 2008.— С. 64—65.
18. Карашуров Е.С., Островский А.Г., Дузгина Е.В. Методы определения степени интоксикации // Врач. дело.— 1988.— № 7.— С. 47—49.
19. Краснонос Л.Н., Улематов А.И., Абдуллаев И.В. Зоонозный кожный лейшманиоз и перспективы его профилактики в Узбекистане // Мед. журн. Узбекистана.— 1978.— № 10.— С. 12—15.
20. Кулагин В.И. Применение системной энзимотерапии в хирургии, дерматологии и педиатрии // Вестн. дерматол.— 2001.— № 6.— С. 62.
21. Лыскова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление.— 2004.— Т. 3, № 3.— С. 48—60.
22. Любан Б.Л. Опыт лечения остронекротизирующего кожного лейшманиоза мазью «Leshcutan» // Новости дерматол. и венерол.— 2002.— № 3—4.— С. 68—71.
23. Мустафаев Х.М. Эпидемиологическая ситуация по зоонозному кожному лейшманиозу в Узбекистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 1991.— № 6.— С. 24—26.

24. Рансбергер К. Перспективы системной энзимотерапии // Инфекции, иммунитет и фармакология.— 2003.— № 1—2.— С. 4—10.

25. Тищенко Л.Д., Хаггаг С.М., Траоре С.М. Особенности выявления и лечения кожного лейшманиоза в некоторых арабских странах // Вестн. Рос. университета дружбы народов.— 1999.— № 1.— С. 60—61.

26. Тогобаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Оценка синдрома эндогенной интоксикации // Лабор. дело.— 1988.— № 9.— С. 22—24.

27. Хайрулин Ф.Я. Ошибки в диагностике и лечении кожного лейшманиоза // Вестн. дерматол.— 2002.— № 6.— С. 29—30.

28. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах и методы коррекции // Вестн. дерматол.— 2001.— № 5.— С. 40—43.

29. Шуйкина Э.Е. Клиническая и экспериментальная иммунология лейшманиоза: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1984.— 45 с.

ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗООНОЗНОГО ШКІРНОГО ЛЕЙШМАНІОЗУ

З.Р. Камолов, А.Б. Рахматов

Проведено аналіз клінічних і лабораторних даних 120 хворих на зоонозний шкірний лейшманіоз. Виявлено ознаки ендогенної інтоксикації, які були враховані під час розроблення методу терапії, зокрема системної ензимотерапії, яка дає змогу пришвидшити терміни загоєння лейшманіозних виразок і достовірно знижує рівень ендотоксемії.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT ASPECTS OF SKIN LEISHMANIOSIS

Z.R. Kamolov, A.B. Rakhmatov

Clinical and laboratorial analysis of 120 patients with skin leishmaniosis was done, during the investigation were revealed signs of endogen intoxication, which was used for developing new method of therapy — enzymotherapy, which let to recover faster leishomiaz ulcers and decrease level endotoximia.

УДК 616.5-002-056.3-092-085

ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Э.А. Мурзина

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

Ключевые слова: атопический дерматит, патогенез, оптимизация лечения, «Эксипиал М Липолосьон».

Патогенез аллергодерматозов долгие годы был неопределенным. На новом этапе развития дерматологии появляются все новые и новые теории развития аллергодерматозов. Сегодня в патогенезе атопического дерматита (АД) выделяют три основных фактора. Прежде всего это генетически предрасположенная нетипичная реакция на типичные раздражители, которая развивается в результате IgE-опосредованной сенсибилизации к пищевым и другим аллергенам и протекает в коже [2]. В результате происходит дегрануляция тучных клеток с выделением гистамина, который определяет все проявления аллергических реакций: покраснение, зуд, отек в очагах поражения. Способствует этому также дисфункция эпидермального барьера, вызванная несостоятельностью белка филагрина, определяющего целостность эпидермиса.

Второй, не менее важный фактор — низкий уровень естественного увлажняющего фактора (NMF). Содержание одного из компонентов — мочевины — в роговом слое при АД уменьшается до 15 % относительно нормы. В совокупности несостоятельность филагрина, низкий уровень мочевины приводят к увеличению проницаемости кожного барьера, повышенной трансэпидермальной потере влаги. В конечном итоге это вызывает сухость кожи с последующим циклом процессов развития АД [6].

И третий фактор патогенеза атопического дерматита, тесно связанный с увеличением проницаемости эпидермального барьера, — это пенетрация в кожу микроорганизмов, 50 % из которых содержат суперантигены, способные запускать аллергические реакции.

Почему это возможно у больных атопическим дерматитом? Какое количество микроорганизмов обсеменяет кожу этих пациентов? Каковы причины развития патологического процесса? А самое главное — как с этим бороться? Вот вопросы, ответы на которые ищут специалисты.

Очень важной составляющей патогенеза АД является состояние микрофлоры кожи пациентов, которое может провоцировать начало, а также частые рецидивы заболевания [4].

В условиях физиологической нормы кожа человека покрыта сотнями различных видов микроорганизмов. Среди них доминируют бактерии, тогда как вирусы и простейшие представлены значительно меньше. Видовой состав микробного биоценоза различных участков организма периодически меняется, но каждому индивидууму свойственны

характерные микробные сообщества. Сам термин «нормальная микрофлора» объединяет микроорганизмы, более или менее часто выделяемые с кожи здорового человека. Основные зоны колонизации — роговой слой эпидермиса, сальные и потовые железы, верхние отделы волосяных фолликулов. Подавляющее большинство таких микроорганизмов — сапрофиты, они не приносят хозяину видимого вреда. Довольно часто провести четкую границу между сапрофитами и патогенами, которые составляют нормальную микрофлору, невозможно [5].

Важную роль в барьерной функции кожи играет гидролипидная мантия. Она сохраняет целостность рогового слоя, ограничивая проникновение в кожу бактерий, вирусов, грибов, токсинов, аллергенов, что препятствует развитию инфекционных и воспалительных процессов. Кроме того, водно-липидная мантия придает коже и волосам эластичность, мягкость, водоотталкивающие свойства, регулирует трансдермальную потерю воды. В норме кожа покрыта липидной пленкой, образованной секретом сальных желез и липидами, продуцируемыми кератиноцитами. В совокупности их называют липидами поверхности кожи, сильно повышающими уровень pH. В подобных условиях обитают преимущественно *Staphylococcus epidermidis*, микрококки, сарцины, аэробные и анаэробные дифтерои�ы; прочие виды — *Staphylococcus aureus*, α -гемолитические и негемолитические стрептококки — правильнее рассматривать как транзиторно циркулирующие. Нормальная микрофлора играет важную роль в защите организма от патогенных микробов, хотя и она способна вызывать инфекционные заболевания.

Безусловно, ведущую роль в появлении таких поражений играет не вирулентность самого возбудителя, а состояние защитных систем макроорганизма, и у лиц с иммунодефицитом слабовирулентные или авирулентные штаммы могут вызывать тяжелые, часто фатальные поражения.

Четыре основных компонента иммунной системы — опосредованный антителами, В-, Т-клеточный иммунитет, фагоцитоз и система комплемента — участвуют в защите организма от постоянных атак вирусов, бактерий, грибов и простейших, способных вызывать инфекционные заболевания. Каждая из систем может действовать независимо, но обычно в процессе иммунного ответа они взаимодействуют.

У здоровых людей количество и видовой состав микробов микрофлоры кожи относительно постоянны, что отражает внутреннюю физиологическую

кую активность кожи. По состоянию микрофлоры кожи можно судить о здоровье макроорганизма. Даже небольшие отклонения в состоянии здоровья изменяют это равновесие вследствие угнетения защитных факторов, количество микробов флоры кожи увеличивается, появляются необычные для здорового организма виды микробов. Следует отметить, что эти изменения наступают, когда еще нет клинических признаков поражения.

Развитие кожной инфекции при АД зависит от многих факторов: изменений иммунитета, состояния кожных липидов, нарушений углеводного и жирового обменов, функций печени, эндокринной системы, бактериального антагонизма. При atopическом дерматите *Staphylococcus aureus* легче прилипает к коже и слизистой оболочке носа благодаря изменениям в корнеоцитах, поверхностных липидах и секреторному иммуноглобулину А. Липидный состав кожи у больных АД характеризуется значительным снижением уровня и изменением соотношения отдельных субклассов церамидов, являющихся основными компонентами межклеточного матрикса. Проникновение аллергенов во внутреннюю среду организма делает высоковероятным формирование аллергического ответа с клиническими проявлениями в виде кожного заболевания или системной сенсибилизации. Если стафилококковый антиген нанести на неповрежденную кожу человека, развивается клиническая картина дерматита [2].

Более 50 % стафилококков колонизируют или инфицируют кожу пациентов с АД, выделяют ряд энтеротоксинов — группу суперантигенов, которые являются сильнодействующими активаторами. *S. aureus*, находящиеся на коже при воспалительных кожных заболеваниях, ухудшают и поддерживают воспаление путем активации тучных клеток, базофилов и прочих клеток, несущих рецепторы, армированные соответствующими IgE-антитоксинами [1].

Предполагается следующий механизм взаимодействия суперантигенов и atopической кожи. Зуд приводит к экзематозным повреждениям — эксфолиациям, расчесам, что способствует пролиферации микробной флоры, а проницаемость сосудов благоприятствует проникновению антигенов в кожу. Суперантигены *Staphylococcus aureus* стимулируют Т-клеточную активацию в коже. При АД ини-

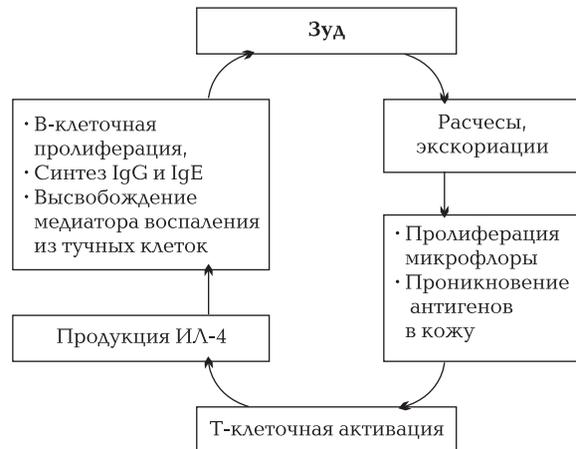


Рисунок. Механизм взаимодействия суперантигенов и atopической кожи

циация иммунного ответа протекает на фоне измененной дифференцировки Т-хелперов, что приводит к продукции интерлейкина-4 (ИЛ-4), а не γ -интерферона. ИЛ-4 стимулирует В-клеточную пролиферацию, синтез IgG и IgE, выступает фактором роста для тучных клеток. Происходит высвобождение медиатора воспаления, приводящего к экзематозным повреждениям кожи, что способствует пролиферации микробной флоры и проникновению антигенов в нее. Круг замкнулся (рисунок).

Так какие микроорганизмы и в каком количестве живут на atopической коже? В исследовании, проведенном на кафедре дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика, установлено, что у детей, больных atopическим дерматитом, кожа в очагах патологического процесса значительно колонизирована не только золотистым стафилококком, но и микроорганизмами, которые составляют основу нормальной микрофлоры кожи. Исследование микробного пейзажа кожи патологических очагов показало, что с 1 см² высевается в среднем до 600 колоний микроорганизмов (593,39 ± 149,53). При этом у практически здоровых детей количество колоний с 1 см² кожи составило 3,44 ± 0,94. Микробный пейзаж кожи в патологическом очаге представлен стафилококками: золотистым, эпидермальным, сапро-

Таблица. Количество колоний микроорганизмов на 1 см² кожи детей, больных atopическим дерматитом

Высеваемые микроорганизмы	Из очага АД	Контроль (кожа предплечья)
Всего колоний на 1 см ²	593,39 ± 149,53*	3,44 ± 0,94
<i>Staphylococcus aureus</i>	391,84 ± 132,90*	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	69,71 ± 22,40*	1,47 ± 0,79
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1,75 ± 1,31	0,97 ± 0,66
<i>Micrococcus</i>	35,69 ± 17,89*	0,79 ± 0,42
<i>Bacillus</i>	32,95 ± 18,22*	0,13 ± 0,04
Другие микроорганизмы	0,97 ± 0,53*	0,09 ± 0,04

Примечание. * Достоверные различия в сравнении с контролем.

фитным; микрококками, бациллюсом. Колонии золотистого стафилококка высеваются с патологических очагов у 78,67 % обследованных — от 10 до 5000 колоний с 1 см², а у 37,33 % детей микрофлора атопических участков представлена только золотистым стафилококком. С кожи здоровых детей этот микроорганизм ни разу не высевался.

Рассматривая качественный состав микрофлоры кожи патологических очагов при атопическом дерматите, было отмечено преобладание золотистого стафилококка — 54 %, а другие микроорганизмы только дополняют картину: доля эпидермального стафилококка — 14 %, микрококков — 21 %.

При большей степени активности АД количество колоний микроорганизмов в патологических очагах на 1 см² кожи также увеличивается, но даже при минимальной активности процесса в 10—30 раз превышает количество колоний микроорганизмов у практически здоровых детей. Становится больше колоний золотистого стафилококка на 1 см² атопической кожи, а при высокой степени активности дерматита значительно увеличено количество представителей нормальной микрофлоры (эпидермального стафилококка, микрококков и микроорганизмов рода бациллюс). Все это приводит к активным проявлениям пиококковых осложнений. Вторичные пиококковые осложнения при умеренной активности процесса зафиксированы в 40,32 % случаев, а при высокой — в 65,68.

Отмечено значительное увеличение количества колоний при всех степенях тяжести течения АД у детей. Больше всего колоний микроорганизмов с 1 см² кожи в патологическом очаге высевается при тяжелом течении дерматоза — $787,40 \pm 160,84$, а при легкой степени — $113,05 \pm 23,02$. Количество колоний золотистого стафилококка с 1 см² кожи в патологическом очаге при всех степенях тяжести также превышают показатели контрольной группы, наибольший показатель при тяжелой степени АД — $(580,41 \pm 148,74)$ колоний с 1 см², а при легкой — $(91,33 \pm 25,56)$ колоний.

Вызывает интерес состояние микрофлоры кожи видимо здоровых участков у детей, больных атопическим дерматитом. С 1 см² кожи вне очага высевается $(27,26 \pm 5,58)$ колоний микроорганизмов. И при повышении их количества в патологическом очаге параллельно возрастает обсемененность видимо здоровой кожи. У 32,0 % обследованных детей, больных АД, с участков видимо здоровой кожи высевается $(2,41 \pm 0,26)$ колоний золотистого стафилококка на 1 см². Наблюдается качественный дисбаланс микробов, появление и преобладание микроорганизмов не характерных для здоровой кожи.

Нарушения качественного и количественного состава аутофлоры при АД у детей в период обострения болезни дали почву для размышления о состоянии микрофлоры кожи у больных АД во время ремиссии. Оказалось, что даже в этот период кожа детей значительно колонизована микроорганизмами как в типичных местах поражения, так и вне их. С 1 см² кожи разгибательной поверхности предплечья высевалось $(78,8 \pm 14,8)$ колоний микроорганизмов, а с кожи живота — $10,3 \pm 1,5$.

Микробный пейзаж кожи предплечья при АД в ремиссии хотя и представлен преимущественно эпидермальным стафилококком ($(52,65 \pm 2,98)$ колоний на 1 см² кожи) и микроорганизмами рода микрококков ($(21,33 \pm 2,27)$ колоний на 1 см² кожи), все же носит патогенный характер, так как в микрофлоре встречаются колонии золотистого стафилококка ($(19,25 \pm 1,59)$ колоний на 1 см² кожи). Однако даже в случае очень интенсивной колонизации микроорганизмами не наблюдалось признаков воспалительной реакции или какого-либо повреждения тканей.

Итак, мы видим, что такой немаловажный аспект патогенеза АД, как состояние микрофлоры кожи, действительно может приводить к рецидивам и началу развития дерматоза. Проникновение в эпидермис аллергенов, продуцируемых микроорганизмами, запускает воспалительную реакцию. Воспаление сопровождается продукцией свободных радикалов, приводящих к дальнейшему повреждению клеток, перекисному окислению липидов и дополнительному разрушению липидных структур эпидермиса, в результате чего усиливается трансэпидермальная потеря воды, эпидермис постепенно обезвоживается, кожа становится более сухой, шелушащейся и воспаленной.

То, что сухая кожа может вызывать обострение и способствует развитию рецидивов хронических алергодерматозов, в частности атопического дерматита, замечено давно. И такие рекомендации для пациентов, как ванны с отрубями, с молоком, смазывание кожи маслом какао, внутренним салом, возникли даже не в прошлом веке.

Средствам лечебной косметики по уходу за сухой атопической кожей чуть больше 30 лет. Это масло для ванны, эмульсии, лосьоны, кремы (типа масло в воде и вода в масле). Действующие вещества, обеспечивающие увлажнение кожи, также разнообразны: глицерин, вазелиново-глицериновый комплекс, жидкий парафин, минеральные и природные масла, прополис, мочевина.

Традиционно в состав смягчающих и увлажняющих средств входят различные эмолиенты и вещества, создающие на поверхности кожи защитную водонепроницаемую пленку: вазелин или высокогигроскопичные вещества, которые способны притягивать и удерживать воду, как, например, глицерин. В результате их применения содержание воды в верхних слоях кожи увеличивается, что сдерживает ответную реакцию эпидермиса на повреждение барьера, секрецию избыточного количества цитокинов. При этом устраняется сухость кожи, зуд, уменьшается воспаление [3, 7].

Как из такого многообразия препаратов выбрать самый оптимальный?

Сегодня на фармацевтическом рынке появился препарат «Эксипиал М Липолосьон» («Шпириг Лтд», Швейцария). В чем состоит его преимущество?

«Эксипиал М Липолосьон» — это лосьон типа вода в масле, представляет собой галеновую систему, содержащую мочевину, липиды и комплекс антисептических средств. Сама по себе мочевина выступает как мощный увлажняющий фактор. Она

удерживает воду в эпидермисе, ограничивая ее потерю, выступает как кератолитическое средство. Если обратиться к истории, то растворы мочевины применяли для орошения повязок при лечении гнойных ран, чем очищали их от некротических масс и ускоряли заживление — мочевина обладает антисептическими свойствами.

Еще два компонента «Эксипиал М Липолосьона», которые не встречаются ни в одном другом увлажняющем средстве, однако значительно помогают в нормализации микрофлоры атопической кожи как в период обострения, так и в межприступный период, — триклозан и хлоргексидин. В согласительном документе экспертов Евросоюза и США от 2006 «Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых» отмечено, что «наружные антисептики, такие как триклозан или хлоргексидин, имеют преимущества, связанные с низким потенциалом сенсibilизации и низкой резистентностью».

Триклозан входит в состав более чем в 700 косметических и гигиенических препаратов, в том числе в мыло, зубные пасты и стиральные порошки. Это вещество синтезировали в 1965 году в Швейцарии. Триклозан тогда использовали лишь в составе стирального порошка, мешая бактериям размножаться и предотвращая неприятный запах. С 1985 года триклозан начали добавлять сначала в мыло, затем в различные косметические средства — в зубные пасты, кремы и лосьоны.

Хлоргексидин — местное антисептическое средство. Оказывает сильное и быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Препарат стабилен после нанесения на кожу и дает продолжительный бактерицидный эффект. В отечественной фармацевтической промышленности хлоргексидин применяли в виде растворов для обработки рук хирургов и операционного поля. Сегодня мы видим полезное применение этого вещества в дерматологии.

Конечно, антисептические средства воздействуют на всех представителей микрофлоры кожи, однако возникает конкурентная способность в размножении и выживании микроорганизмов.

Выводы

Таким образом, «Эксипиал М Липолосьон» не только увлажняет кожу, восстанавливая гидролипидную мантию, но и способствует нормализации микрофлоры кожи пациентов с атопическим дерматитом.

«Эксипиал М Липолосьон» — оптимальное средство для лечения больных атопическим дерматитом в период как обострения заболевания, так и ремиссии. Действие препарата направлено на основные звенья патогенеза атопического дерматита, предотвращает повторное обострение дерматоза, снижает частоту рецидивов, уменьшает потребность в применении топических глюкокортикостероидов, улучшает качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. 3-е изд., доп. — К.: Полиграф плюс, 2006. — 482 с.
2. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Т. 2 / Под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева. — М., 1999. — 880 с.
3. Кутасевич Я.Ф. Принципы лечения атопического дерматита // Клін. імунол., алергол., інфектол. — 2008. — № 3/1. — С. 37—45.
4. Мурзіна Е.О. Обґрунтування шляхів корекції ауто-

флори шкіри дітей, хворих на атопічний дерматит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2002. — 159 с.

5. Akdis C., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2006. — 118. — P. 152—169.

6. Gloor M. et al. Do urea ammonium lactate combinations achieve better skin protection and hydration than either component alone? // Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol. — 2002. — Vol. 15, 35. — P. 43.

7. Wohlrab W. Harnstoff in der Dermatologie // DAZ. — 1996. — N 30. — S. 2523—2527.

ОПТИМІЗАЦІЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

Е.О. Мурзіна

«Ексипіал М Ліполосьон» не тільки зволожує шкіру, відновлюючи гідроліпідну мантию, а й сприяє нормалізації мікрофлори шкіри пацієнтів з атопічним дерматитом. «Ексипіал М Ліполосьон» — оптимальний засіб для лікування хворих на атопічний дерматит у період як загострення хвороби, так і ремісії. Дія препарату спрямована на основні ланки патогенезу атопічного дерматиту, запобігає повторному загостренню дерматозу, знижує частоту рецидивів, зменшує потребу в застосуванні топічних глюкокортикостероїдів, покращує якість життя пацієнтів.

OPTIMISATION OF PATHOGENIC THERAPY IN ATOPIC DERMATITIS

E.A. Murzina

Eksipial M Lipolotion not only moisten skin, renovating hydrolipidic mantle but also contribute to normalisation of skin microflora in patients with atopic dermatitis. Eksipial M Lipolotion is an optimal method of treatment for patient with atopic dermatitis in acute stage of dermatosis, decrease needs in topical steroids, ameliorate quality of life of patients.

УДК 616.514-036.12-085

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЗЛОРАТАДИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: хроническая идиопатическая крапивница, дезлоратадин, антагонист H_1 -рецепторов, качество жизни.

Хронической крапивницей (ХК) называют спонтанное появление зудящих волдырей, не исчезающих на протяжении как минимум 6 нед и, как правило, рецидивирующих на протяжении нескольких лет. Если точную причину установить не удастся, хроническую крапивницу традиционно называют хронической идиопатической (ХИК). Распространенность ХИК составляет 0,5—3 % в общей популяции [5, 7, 15]. Зуд и волдыри являются ведущими признаками и симптомами ХИК. Иногда они сопровождаются ангионевротическим отеком. Пациенты с острым заболеванием жалуются на нарушения сна (по причине зуда) и снижение активности в дневное время (в связи с отталкивающим видом волдырей). Данные признаки и симптомы сопровождаются ухудшением качества жизни, определяемым при помощи специальных анкет [11, 14].

На сегодняшний день считается, что многие случаи ХИК обусловлены аутоиммунными процессами, в частности, с вовлечением анти-IgE или анти-FcεRI аутоантител [17, 19]. В случае неаутоиммунной ХИК диагноз можно установить после исключения влияния целого ряда экзогенных факторов [19]. В практических рекомендациях Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии/GA2LEN и Европейского дерматологического общества эксперты рекомендуют заменить термин «ХИК» аббревиатурой «ХК» [17, 18]. Подобные рекомендации являются следствием осознания аутоиммунной патофизиологии процесса в ряде случаев, а также отсутствием отличий в клинических подходах к лечению ХК и ХИК [19].

Препаратами первой линии при лечении ХИК являются антагонисты H_1 -рецепторов второго поколения, не обладающие седативным эффектом [18], например, дезлоратадин — мощный селективный антагонист H_1 -рецепторов без седативных свойств, при использовании которого в трех больших рандомизированных объединенных исследованиях наблюдалось значительное уменьшение зуда и размеров/количества волдырей у пациентов с ХИК [9, 10, 12]. Описанный эффект наблюдался уже в первый день терапии и сохранялся на протяжении 6 нед. Кроме того, улучшались сон и повседневная активность. Лечение дезлоратадином позволяет заметно улучшить качество жизни, по данным двух специальных валидированных дерматологических опросников [6]. Постмаркетинговые

обсервационные исследования (ПМОИ) приобретают все большую значимость, поскольку позволяют подтвердить профиль безопасности лекарственных средств, продемонстрированный в меньших плацебоконтролируемых исследованиях, а также оценить эффективность препарата в рутинной клинической практике на разнообразных категориях пациентов, отличающихся от групп больных, участвующих в клинических исследованиях, спланированных для регистрации и официального одобрения препарата. Интересен тот факт, что регуляторные органы некоторых стран обязывают проводить такие ПМОИ. В Германии неинтервенционные исследования регулируются Германским комитетом медицинской статистики и Федеральным институтом лекарственных препаратов и медицинских продуктов [3, 16]. Согласно государственному нормативам, после одобрения дезлоратадина в Германии было проведено крупнейшее ПМОИ с использованием дезлоратадина при ХИК. Изучали материал 9246 пациентов.

Методы

В данном ПМОИ участвовало 965 немецких медучреждений, занимающихся дерматологической, аллергологической и общей медицинской практикой. Схема исследования соответствовала немецким нормативам для обсервационных исследований [3, 16]. В исследование включали пациентов, регулярно посещающих врача по поводу ХИК. У пациентов 12 лет и старше должны были быть соответствующие показания к лечению дезлоратадином, перечисленные в инструкции по применению препарата (то есть установленный врачом диагноз ХИК без противопоказаний к назначению данного средства). К критериям исключения относились: чувствительность, аллергия, побочные эффекты при использовании дезлоратадина или его наполнителей. В исследование не включали беременных и кормящих женщин, а случаи беременности (или беременности партнерш), наступавшие во время исследования, регистрировали. Согласно дизайну, «отмывочный период» не требовался, каких-либо других лечебных мероприятий, помимо начала лечения дезлоратадином согласно решению врача, не подразумевалось. Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией и

требованиями законодательства Германии. Исследование подразумевало два визита к врачу. Первый визит являлся исходным (на момент включения в исследование) в начале лечения дезлоратадином, а второй проводили в конце запланированного периода приема дезлоратадина. Во время каждого визита пациент и врач заполняли специально разработанные отчетные формы.

Визит первый

В рамках этого визита, проводившегося за день до назначения и запланированного начала лечения дезлоратадином, собирали и документировали демографические данные и медицинский анамнез пациентов. Также выясняли продолжительность ХИК и применяли или нет антигистаминные препараты для лечения ХИК (лоратадин, цетиризин, фексофенадин или другие препараты перечисляли отдельно либо в качестве компонентов комбинированных схем лечения). Пациенты оценивали предшествующее лечение антигистаминными препаратами по 4-балльной шкале как отличное (1), хорошее (2), среднее (3) или плохое (4). До начала лечения также подбирали дозу, планировали сроки приема дезлоратадина. Показатели активности ХИК регистрировали до начала лечения дезлоратадином по 4-балльной шкале тяжести заболевания, как в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Оценка тяжести зуда:

- 0 — отсутствие (нет симптомов);
- 1 — легкий (есть, но практически неощутим, легко переносится);
- 2 — умеренный (ощущается явно, неприятный, однако терпимый);
- 3 — тяжелый (тяжело переносится).

Количество волдырей:

- 0 — нет;
- 1 — 1—6 волдырей;
- 2 — 7—12 волдырей;
- 3 — более 12 волдырей.

Диаметр самого большого волдыря:

- 0 — отсутствует;
- 1 — < 1,25 см;
- 2 — от 1,25 до 2,5 см;
- 3 — > 2,5 см.

Нарушения сна (оценивали после полуночи):

- 0 — отсутствуют (не нарушен);
- 1 — легкие (не беспокоят; сон достаточный);
- 2 — умеренные (явные нарушения сна, средняя продолжительность и глубина сна; многократные пробуждения);
- 3 — тяжелые (выраженные нарушения; плохой сон).

Нарушения активности в дневное время (оценивали после полудня):

- 0 — отсутствуют (нет нарушений);
- 1 — легкие (не беспокоят; дневная активность возможна почти в полном объеме; практически

нормальная);

2 — умеренные (явное нарушение дневной активности);

3 — тяжелые (существенное нарушение дневной активности или дневная активность невозможна).

Общая тяжесть крапивницы:

- 0 — отсутствует (нет явных признаков/симптомов);
- 1 — легкой степени (явные признаки/симптомы, которые практически неощутимы и легко переносятся);
- 2 — умеренной степени (четкое ощущение признаков/симптомов, которые неприятны, однако терпимы);
- 3 — тяжелой степени (признаки/симптомы тяжело переносятся; нарушены дневная активность и/или сон).

Визит второй

В конце лечения дезлоратадином пациенты вновь посещали врача, при этом тяжесть ХИК оценивали по тому же принципу, что и во время первого визита, то есть в зависимости от тяжести зуда, количества волдырей, диаметра самого большого волдыря, выраженности нарушений сна и дневной активности и общей степени тяжести крапивницы. Кроме того, проводили оценку терапевтической эффективности.

Оценка терапевтического ответа:

- 1 — полное облегчение (избавление от всех симптомов);
- 2 — значительное облегчение (выраженное уменьшение признаков/симптомов, которые продолжают существовать, однако не беспокоят пациента);
- 3 — умеренное облегчение (признаки/симптомы есть и могут беспокоить пациента, однако наблюдается заметное улучшение);
- 4 — незначительное облегчение (признаки/симптомы персистируют; наблюдается лишь минимальное улучшение);
- 5 — неудачное лечение (нет облегчения; симптомы болезни не изменились или усугубились).

Скорость наступления эффекта дезлоратадина по сравнению с предшествующим антигистаминным лечением:

- 1 — замедленное наступление эффекта;
- 0 — аналогичная скорость наступления эффекта;
- 1 — ускоренное наступление эффекта.

Общая оценка эффективности предшествующего антигистаминного лечения или лечения дезлоратадином:

- 1 — отличная;
- 2 — хорошая;
- 3 — средняя;
- 4 — недостаточная/плохая.

Общая оценка переносимости (врачом и пациентом в отдельности):

- 1 — отличная;
- 2 — хорошая;
- 3 — средняя;

4 — недостаточная/плохая.

Оценка соблюдения схемы лечения (только по мнению врача):

1 — отличное;

2 — хорошее;

3 — среднее;

4 — недостаточное/плохое.

Побочные эффекты

Врач учитывал все побочные явления в течение исследования и 30 сут после завершения лечения дезлоратадином. Все серьезные побочные явления, наблюдавшиеся на протяжении указанного периода времени, регистрировали по специальной форме.

Статистический анализ

Информацию, введенную в отчетную форму, кодировали в базе данных (программа Access компании Microsoft Corp.) и проверяли на соответствие при помощи электронной проверочной системы. Кодировку и анализ выполняла группа DABIO (Höhenkirchen, Germany). Количество пациентов с валидными данными для каждого параметра исследования определяли на основании отчетных форм. Для непрерывных показателей, таких как симптоматика, рассчитывали количество вводов, средние значения, стандартные отклонения, а также минимальные и максимальные показатели. Для дискретных данных исчисляли частоту и проценты. Первичные конечные показатели: зуд, количество волдырей и диаметр самого большого волдыря. Все симптомы оценивали с использованием шкал. Вторичные показатели: общая оценка эффективности и переносимости, нарушения сна и активности в дневное время, а также степень тяжести крапивницы. Все переменные описывали в рамках процедур каждого визита и выверяли по методике Вилкоксона. Проведен субанализ для идентификации подгрупп пациентов, сообщивших о предшествующем приеме антигистаминного препарата (лоратадин, цетиризин, фенотексадин и др.). В подгруппах определяли скорость наступления эффекта дезлоратадина по сравнению с каждым из антигистаминных препаратов в отдельности. Эффективность предшествующего антигистаминного лечения также определяли в подгруппах пациентов, ранее принимавших только одно антигистаминное средство.

Результаты

Демографические показатели и характеристики заболевания

Всего в исследовании участвовало 9246 пациентов с ХИК, среди которых 5717 (62,5 %) женщин. Средний возраст составлял 43,2 года (диапазон от 2 до 101 года); средний рост — 171 см (диапазон от 104 до 205 см); средняя масса тела — 71,1 кг (диапазон от 20 до 178 кг); средний индекс массы тела 24,3 (диапазон от 12 до 50). Сопутствующие заболевания выявлены у 24,7 % ($n = 2288$) пациентов, диагноз той или иной сопутствующей патоло-

гии был установлен в среднем 10,6 года тому назад. К наиболее распространенным сопутствующим заболеваниям относились: атопическая экзема ($n = 343$), гипертонзия ($n = 240$), аллергический ринит/аллергия на пыльцу ($n = 238$), сахарный диабет ($n = 151$) и астма ($n = 87$). 1389 пациентов получали медикаментозное лечение, в частности, пероральные кортикостероиды — 333, местные кортикостероиды — 808, другие антигистаминные средства — 105 и другие (не уточненные) препараты — 230 пациентов. Средняя продолжительность ХИК составляла 24,9 мес (диапазон от 1 до 600 мес). До включения в исследование лечение ХИК проводили с помощью антигистаминных препаратов в 53,6 % случаев (4957 больных). При этом 32,7, 28,0, 15,8 и 30,7 % пациентов соответственно сообщали о предшествующем приеме цетиризина, лоратадина, фексофенадина или другого антигистаминного препарата. В целом эффективность предшествующей антигистаминной терапии оценивали как хорошую в 29,2 % случаев и как среднюю — в 52,7 %.

Эффективность

Средняя продолжительность лечения дезлоратадином (период времени между первым и вторым визитами) составляла 40,4 сут (диапазон от 1 до 238 сут). Согласно оценкам врачей, отлично соблюдали схему лечения дезлоратадином 72,2 % больных, а плохо — 0,6 %.

Зуд

Тяжесть зуда на момент завершения лечения дезлоратадином значительно уменьшилась по сравнению с исходной ($p < 0,0001$). При первом визите 79,1 % пациентов жаловалось на умеренный или тяжелый зуд. В конце лечения дезлоратадином 86,1 % больных оценили тяжесть зуда как легкую или вообще не ощущали его (рис. 1А). В целом 83,4 % пациентов сообщили об уменьшении тяжести зуда на фоне лечения дезлоратадином, у 15,3 % не было изменений и только 1,3 % больных отметили усугубление указанного симптома.

Количество и размер волдырей

Количество и размер волдырей значительно уменьшались во время лечения дезлоратадином ($p < 0,0001$).

Общая тяжесть крапивницы

Наблюдалось статистически значимое облегчение общей тяжести состояния больных крапивницей после лечения дезлоратадином (по оценкам врачей). На момент первого визита 19,6 % страдали тяжелой ХИК, 54,4 % — средней степени тяжести, 24,4 % — легкой и у 1,5 % пациентов не было признаков активного заболевания. К концу лечения дезлоратадином всего у 2,3 % пациентов отмечена тяжелая ХИК, у 11,3 % — ХИК средней степени тяжести, у 43,2 % — легкой. При этом относительное количество пациентов без признаков активного заболевания возросло до 43,2 % (рис. 1Г). Улучшение

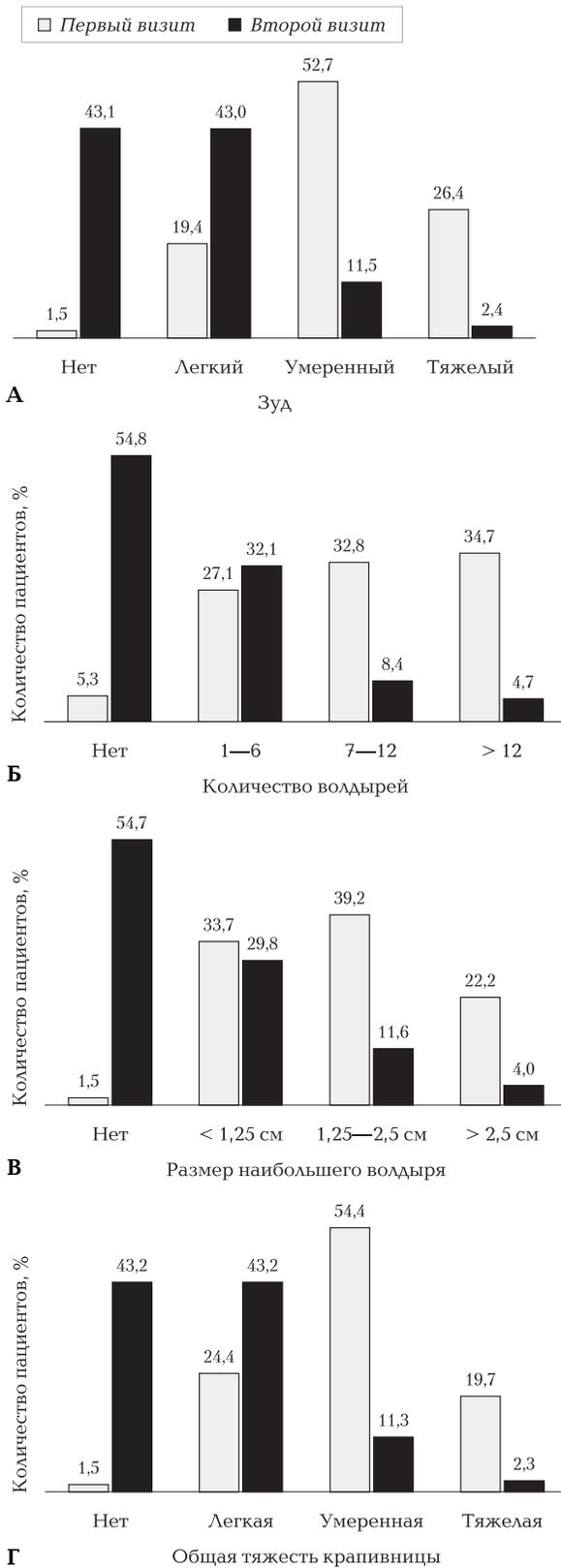


Рис. 1. Признаки ХИК до (первый визит) и после (второй визит) лечения дезлоратадином. Изменения тяжести зуда (А), количества волдырей (Б), размера наибольшего волдыря (В) и общей тяжести крапивницы (Г). Над столбцами отмечены доли пациентов в каждой категории ($p < 0,0001$)

общего состояния больных крапивницей на фоне лечения дезлоратадином достигло статистической значимости ($p < 0,0001$).

Влияние на сон и активность в дневное время

На момент первого визита всего 19,8 % пациентов не жаловались на нарушения, сопряженные с ХИК. В конце лечения дезлоратадином количество пациентов без нарушений сна, связанных с ХИК, увеличилось до 70,3 %. В целом 67,3 % пациентов отметили уменьшение тяжести нарушений сна при лечении дезлоратадином, тогда как только 1,3 % жаловались на ухудшение сна (рис. 2; $p < 0,0001$).

Оценка ответа на лечение

В конце лечения дезлоратадином врач оценивал ответ на лечение. В 42,7 % случаев наблюдалось полное исчезновение признаков и симптомов ХИК, при этом еще 45,6 % пациентов сообщили о существенном облегчении течения болезни (рис. 3). Остальные пациенты сообщали об умеренном облегчении.

Общая оценка эффективности и переносимости

Пациенты и врачи в отдельности оценивали эффективность дезлоратадина на момент завершения исследования. В целом 46,3 % врачей и 46,9 % паци-

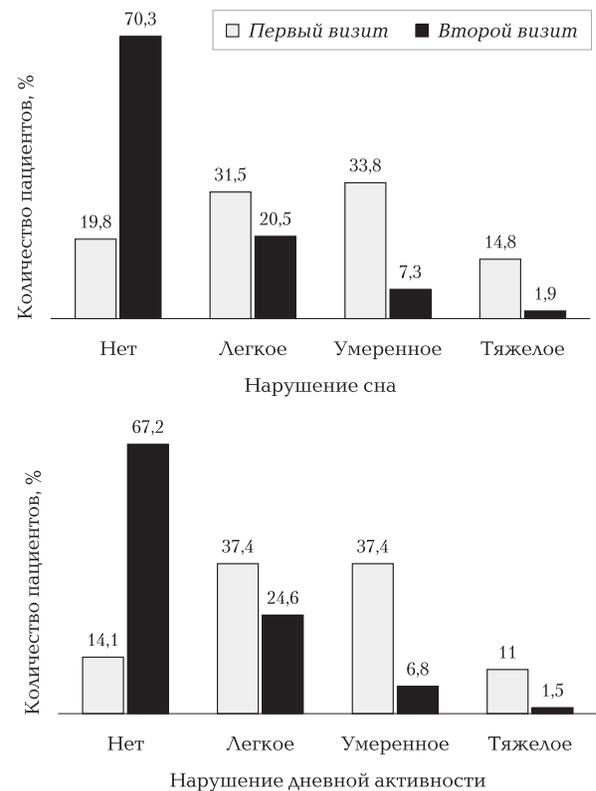


Рис. 2. Влияние лечения дезлоратадином на ХИК-зависимые нарушения сна и дневной активности

В целом снижение тяжести нарушений сна и дневной активности были статистически значимыми ($p < 0,0001$)

ентов оценили эффективность дезлоратадина как отличную, как хорошую — 37,3 % врачей и 35,2 % пациентов. Всего 4,4 % врачей и 6,1 % пациентов сочли эффективность дезлоратадина плохой. Большинство пациентов и врачей оценили общую переносимость дезлоратадина на «отлично» (82,0 % врачей и 77,0 % пациентов). Крайне редко врачи (0,4 %) и пациенты (0,7 %) считали переносимость дезлоратадина «плохой».

Сравнение дезлоратадина и предшествующего антигистаминного лечения

Подгрупповой анализ продемонстрировал, что 4457 пациентов раньше лечились только одним антигистаминным препаратом (цетиризин, лоратадин, фексофенадин или другие). Из них 1375 пациентов получали цетиризин, 1179 — лоратадин, 643 — фексофенадин и 1260 пациентов — другие антигистаминные препараты. В целом предшествующее лечение оценивали как плохое 14,9 % пациентов, как удовлетворительное — 52,3 %, как хорошее — 30 % и как отличное — в 2,7 %. В разных подгруппах оценки в целом оказались подобными. В подгруппе, где лечили лоратадином, например, эффективность сочли отличной 4,3 % пациентов, хорошей — 43,5 %, удовлетворительной — 42,5 % и плохой — 9,5 % больных. При оценке по аналогичной 4-балльной шкале оказалось, что общая эффективность дезлоратадина превышает эффективность предыдущего антигистаминного препарата: 41,2 % — отличная, 37,6 % — хорошая, 14,6 % — средняя — и 6,6 % — плохая. Последующая оценка эффективности дезлоратадина у пациентов, ранее лечившихся другими антигистаминными препаратами, была подобна таковой по группе в целом. Например, у пациентов, ранее получавших лоратадин, дезлоратадин получил оценку «отлично» или «хорошо» в 83,2 % случаев, при этом всего 4,5 % пациентов оценили дезлоратадин на «плохо». Более того, среди 112 пациентов, считавших эффективность лоратадина плохой, 64,2 % в дальнейшем изменили свое мнение, оценив препарат на «отлично» или «хорошо». Из 615 пациентов, оценивших эффективность предшествующего лечения лоратадином на «плохо»/«удовлетворительно», 79,2 % сочли эффективность дезлоратадина «отличной»/«хорошей». Только 19 пациентов оценили эффективность лоратадина и дезлоратадина как «плохую». Аналогично, как и в случае с лоратадином, 62,5 % пациентов, ранее получавших только цетиризин, сочли эффективность препарата «плохой»/«удовлетворительной». Последующее лечение дезлоратадином оценено как отличное (40,7 %) или хорошее (38,1 %). Кроме того, довольно редко пациенты оценивали эффективность дезлоратадина как плохую (6,5 %). В целом ранее получали фексофенадин (n = 643) меньше больных, чем лоратадин или цетиризин. Эффективность лечения фексофенадином оценивали как плохую в 13,4 % случаев, как удовлетворительную — в 58,5 %, как хорошую — 25,8 % и как отличную — 2,3 %. Дальнейшее лечение дезлоратадином в целом оценивали лучше:

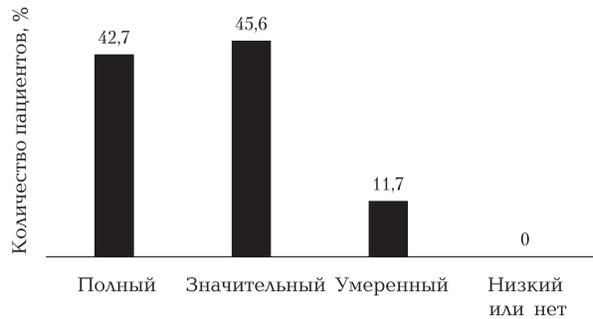


Рис. 3. Общая оценка терапевтического ответа на терапию дезлоратадином в конце лечения (второй визит)

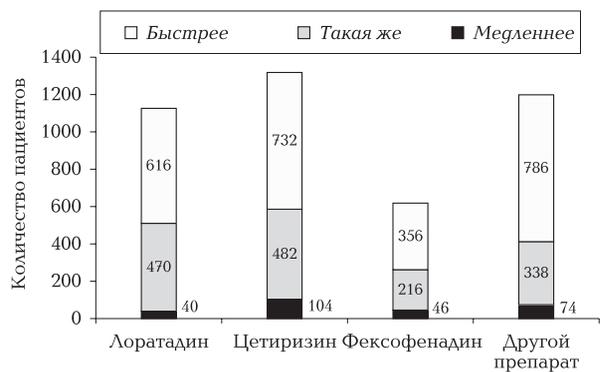


Рис. 4. Оценка скорости наступления эффекта дезлоратадина в сравнении с предшествующим лечением в подгруппах пациентов, которых раньше лечили только лоратадином, цетиризином, фексофенадином или другим препаратом

3,6 % пациентов — на отлично, 38,1 % — хорошо, 15,2 % — удовлетворительно и 8,1 % — плохо. Доля пациентов, оценивших эффективность дезлоратадина выше, чем предшествующего лечения, оказалась подобной в группах лиц, ранее принимавших лоратадин, цетиризин, фексофенадин или другие средства. В целом 68,0 % лиц считало, что эффективность дезлоратадина выше таковой предшествующего лечения, тогда как 22,9 % пациентов оценили эффективность одинаково, а 9,1 % сочли дезлоратадин менее эффективным.

Скорость наступления эффекта

В 60 % случаев эффективность дезлоратадина развивалась быстрее, чем предшествующих антигистаминных препаратов.

Побочные эффекты

Частота побочных явлений в описанном ПМОИ была низкой: у 43 пациентов было зарегистрировано 62 побочных эффекта (0,5 %). Случаев серьезных побочных явлений или беременностей не было. К самым распространенным побочным эффектам относились: головная боль (0,13 %), общая слабость (0,11 %) и сухость во рту (0,06 %). Степень тя-

жести большинства побочных эффектов была легкой (19 случаев) или умеренной (27). Сорок пять побочных явлений у 31 пациента расценивали как «вероятно, связанные с лечением дезлоратадином». Всего лишь в 0,05 % случаев побочные явления расценивались как «возможно, связанные с лечением», это касалось общей слабости/сонливости. 22 пациента с побочными эффектами прекратили лечение дезлоратадином. Наиболее распространенными причинами являлись общая слабость (7 больных), головная боль (7), тошнота (3), сухость во рту (2) и головокружение (2 пациента).

Обсуждение

ПМОИ приобретают все большую значимость, поскольку позволяют подтвердить клиническую эффективность используемых на практике методов лечения, а также оценить клиническую безопасность и эффективность препарата в более широких популяциях. Данное исследование дезлоратадина при ХИК проводили в Германии в соответствии с требованиями неинтервенционных исследований Германского комитета медицинской статистики и Федерального института лекарственных препаратов и медицинских продуктов [3, 16]. Проведение указанного обсервационного исследования согласно строгим методологическим критериям позволило получить данные высокого качества. Его результаты не только подтверждают данные плацебоконтролируемых исследований, но и расширяют наше понимание клинических характеристик дезлоратадина при лечении ХИК. Клинический профиль дезлоратадина при ХИК основательно изучали в трех проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях [9, 10, 12]. Исследования продолжительностью по 6 нед каждое засвидетельствовали стабильное облегчение зуда и уменьшение размера/количества волдырей, которые являются ведущими признаками ХИК.

Эффект дезлоратадина в трех упомянутых исследованиях проявлялся уже после приема первой дозы, сохраняясь на протяжении длительного периода. Кроме того, уменьшение тяжести симптоматики также сопровождалось улучшением сна и дневной активности. Данный клинический проект является крупнейшим исследованием эффективности антигистаминных средств при ХИК. На материале популяции более 9000 больных ХИК, лечившихся в специализированных и общемедицинских центрах, доказано, что терапия дезлоратадином продолжительностью в среднем 40 сут (период между первым и вторым визитами) хорошо переносится, сопровождается низкой частотой побочных эффектов (0,5 % пациентов) и значительным облегчением зуда, уменьшением размера/количества волдырей. Общая слабость/сонливость, возможно, связанная с приемом исследуемого препарата, наблюдалась всего лишь в 0,05 % случаев. У большинства пациентов отмечено облегчение симптоматики. В целом менее чем у 2 % пациентов ухудшилась симптоматика на фоне лечения дезло-

ратадином. ХИК представляет собой заболевание, продолжающееся многие годы, и результаты этого исследования подтверждают данный факт. В связи с этим пациенты часто нуждаются в повторном применении антигистаминных препаратов. В вышеописанном исследовании около половины пациентов принимали антигистаминные средства до начала исследования, при этом во многих случаях они получали только один антигистаминный препарат. Несмотря на то что предшествующее лечение другими антигистаминными препаратами проводили в разные периоды времени, анализ данных больных, ранее получавших цетиризин, лоратадин или фексофенадин в качестве монотерапии, продемонстрировал, что в 54,7—57,6 % случаев пациенты считали, что эффект дезлоратадина развивался быстрее. При дальнейшем субанализе удалось подтвердить эти данные, оценка эффективности дезлоратадина была всегда выше, чем монотерапии цетиризином, лоратадином или фексофенадином. Результаты исследования, наряду с данными об эффективности и переносимости, полученными в других плацебоконтролируемых исследованиях, подчеркивают положительные свойства дезлоратадина в первой линии лечения ХИК. ПМОИ проводят преимущественно в целях получения дополнительных данных о безопасности лечения в больших популяциях пациентов, которые не были выявлены в плацебоконтролируемых исследованиях с более строгими критериями исключения. В различных терапевтических сферах есть примеры того, что непредвиденные побочные эффекты были зафиксированы именно в постмаркетинговых исследованиях, часто без обязательной регистрации результатов ПМОИ. В частности, постмаркетинговая оценка безопасности имеет большое значение при таких распространенных состояниях, как аллергия, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Антигистаминные препараты второго поколения стали первой группой лекарственных средств, снятых с продаж по причине редких, но потенциально смертельных побочных эффектов, впервые выявленных в общей популяции. Было продемонстрировано, что терфенадин и астемизол характеризуются значимыми лекарственными взаимодействиями, приводящими к повышенному риску тяжелых сердечных аритмий. Несмотря на крайнюю редкость, данные побочные эффекты послужили поводом к изъятию терфенадина и астемизола с рынка многими регуляторными органами. Недавно в связи с неожиданными побочными эффектами, не отмеченными в исследованиях III фазы, были сняты с продажи несколько препаратов, использовавшихся для лечения сахарного диабета, гиперлипидемии, артрита, синдрома раздраженного кишечника и других состояний. ПМОИ позволяют выявить непредвиденные побочные эффекты либо подтвердить профиль безопасности, полученный в исследованиях III фазы. В случае с дезлоратадином данное клиническое испытание представляет собой крупнейший исследовательский проект ХИК. При этом побочные явления

наблюдались рідко і совпадали з ефектами, перерахуємими в інструкції к препарату. *Bachert* і соавтори опублікували результати ПМОІ, в котрому изучали профіль безпеки і ефективність дезлоратадіна у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом [2]. В даному дослідженні прийняли участь 47 953 пацієнта, отримавших дезлоратадін на протязі 38 сут. Його результати підтвердили переносимість і ефективність дезлоратадіна при алергічному риніті. В частності, результати дослідження *Bachert* і соавторів і згаданого ПМОІ підтверджують той факт, що терапія дезлоратадіном супроводжується низькою частотою сонливості/общей слабості при використанні в умовах, подібних такому в рутинній клінічній практиці, в популяції свйше 57 000 пацієнтів [2]. При проведенні відкритих досліджень слід пам'ятати про проблему відсутності контрольної групи плацебо. Однак, улічуючи те, що в трьох великих плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях продемонстровано безпеку і ефективність дезлоратадіна при ХИК, це уже не столь важно [9, 10, 12]. Покрімозгаданих досліджень, інші дані о кліні-

чеському використанні дезлоратадіна при ХИК, а також результати застосування препарату в проспективних дослідженнях додатково підтверджують клінічну безпеку і ефективність дезлоратадіна у великих ХИК [4, 8, 13].

В висновок слід підкреслити, що дезлоратадін доказав високу ефективність і хорошу переносимість при використанні в клінічній практиці більш ніж у 9000 пацієнтів з ХИК в Німеччині. Лікування дезлоратадіном супроводжалося низькою частотою побічних ефектів і, згідно з оцінками більшості лікарів і пацієнтів, характеризувалося відмінною або хорошою переносимістю, забезпечувало зменшення симптоматики ХИК, такої як свд і кількість/розмір волдырей, а ступінь зменшення общого відгуку на лікування отримала високу оцінку з боку лікарів і пацієнтів. По порівнянню з передшествуючим антигістамінним лікуванням більшість пацієнтів свчили, що ефект дезлоратадіна настає швидше. Результати ПМОІ підтверджують ефективність і профіль безпеки дезлоратадіна, оснований на даних цєлого ряду рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень.

Підготував Ю.В. Андрашко

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Augustin M., Ehrle S.* Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients // *JEADV.*— 2009.— 23.— P. 292—299.
2. *Bachert C., Virchow C.J., Plenker A.* Desloratadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis: results of a large observational study // *Clin. Drug. Invest.*— 2002.— 22 (suppl. 2).— P. 43—52.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007.
4. *Di Lorenzo G., Pacor M.L., Mansueto P. et al.* Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2004.— 114.— P. 619—625.
5. *Gaig P., Olona M., Munoz Lejarazu D. et al.* Epidemiology of urticaria in Spain // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*— 2004.— 14.— P. 214—220.
6. *Grob J.J., Auquier P., Dreyfus I., Ortonne J.P.* Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study // *J. Eur. Acad. Derm. Venerol.*— 2008.— 22.— P. 87—93.
7. *Kulthanan K., Jiamton S., Thumpimukvatana N., Pinkaew S.* Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course // *J Dermatol.*— 2007.— 34.— P. 294—301.
8. *Lachapelle J.M., Decroix J., Henrijean A. et al.* Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2006.— 20.— P. 288—292.
9. *Monroe E., Finn A., Patel P. et al.* Desloratadine Urticaria Study Group. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-

- blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— 48.— P. 535—541.
10. *Ortonne J.P., Grob J.J., Auquier P., Dreyfus I.* Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2007.— 8.— P. 37—42.
11. *Ozkan M., Ozkan M., Oflaz S.B. et al.* Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2007.— 99.— P. 29—33.
12. *Ring J., Hein R., Gauger A. et al.* Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Dermatol.*— 2001.— 40.— P. 72—76.
13. *Rottem M., Elbirt D., Sthoeger Z.* Desloratadine Study Group. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria // *Harefuah.*— 2005.— 144.— P. 547—553.
14. *Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al.* Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— 154.— P. 294—298.
15. *Vazquez Nava F., Almeida Arvizu V.M., Sanchez Nuncio H.R. et al.* Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of north-eastern Mexico // *Rev. Alerg. Mex.*— 2004.— 51.— P. 181—188 (in Spanish).
16. *Victor N., Windeler J., Hasford J. et al.* Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen // *Informatik. Biometrie Epidemiologie Med. Biologie.*— 1997.— 28.— S. 247—252.
17. *Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al.* EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy.*— 2006.— 61.— P. 316—320.
18. *Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al.* EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy.*— 2006.— 61.— P. 321—331.
19. *Zuberbier T., Maurer M.* Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy // *Acta Derm. Venereol.*— 2007.— 87.— P. 196—205.

БЕЗПЕЧНІСТЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДЕЗЛОРАТАДИНУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІДІОПАТИЧНІЙ КРОПИВ'ЯНЦІ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Постмаркетингові обсерваційні дослідження (ПМОД), які часто вимагаються владою, представляють вирішальну інформативність для медичних служб і використовуються для визначення клінічних профілів методів лікування. Дезлоратадин, неседативний антагоніст H_1 -рецепторів другого покоління, є ефективним і добре переносим засобом у разі хронічної ідіопатичної кропив'янки (ХІК).

Методи. У ПМОД у пацієнтів з ХІК оцінювали переносність і ефективність дезлоратадину в клінічній практиці. При першому (початковому) візиті реєструвалися анамнез життя й анамнез захворювання ХІК, і пацієнти/лікарі оцінили значущість ознак ХІК, взаємозв'язок зі сном/денною активністю і загальним перебігом кропив'янки. Пацієнти також відзначили використання й ефективність попередньої терапії антигістамінами. Наприкінці лікування (другий візит) були повторно оцінені значущість ознак ХІК й інші критерії хвороби. Небажані ефекти відзначалися під час чи через 30 днів після завершення лікування.

Результати. У цілому задіяно 9246 пацієнтів з ХІК (63 % жінок). Сверблячка, кількість пухирів і розмір найбільшого пухиря значно зменшилися порівняно з початком лікування ($p < 0,0001$). Поліпшення сну і денної активності, знижених при ХІК, відзначено в 67 і 71 % пацієнтів відповідно ($p < 0,0001$). У пацієнтів, що одержували колись монотерапію цетиризином, лоратадином чи фексофенадином, швидкість появи ефекту дезлоратадину була вищою в 55,5, 54,7 і 57,6 % випадків відповідно. Рівень несприятливих подій був низьким (0,5 % пацієнтів), про жодні серйозні несприятливі події не повідомлялося.

Висновки. Це велике ПМОД підтверджує дані численних плацебоконтрольованих досліджень про те, що дезлоратадин є ефективним і добре переноситься при лікуванні ХІК.

SAFETY AND EFFICACY OF DESLORATADINE IN CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA IN CLINICAL PRACTICE

Post-marketing surveillance studies (PMSS) of medications are often mandated by authorities, provide crucial insights for health services and are useful to define the clinical profiles of therapies. Desloratadine, a non-sedating, second-generation H_1 -receptor antagonist, is an effective and well-tolerated treatment for chronic idiopathic urticaria (CIU).

Methods. A PMSS in CIU patients evaluated the tolerability and efficacy of desloratadine in clinical practice. At Visit 1 (baseline), demographic and CIU history were recorded and patients/physicians rated the severity of CIU symptoms, interference with sleep/daily activities and the general state of urticaria. Patients also noted the use and effectiveness of previous antihistamine therapy. At the end of treatment (Visit 2), CIU symptom severity and other disease criteria were re-assessed. Adverse events reported during or \leq 30 days after treatment were collected.

Results. A total of 9246 patients with CIU participated (63% female). Itching, number of wheals and the size of the largest wheal decreased significantly from baseline with desloratadine therapy ($p < 0.0001$). Improvements in CIU-impaired sleep and daily activities were reported by 67% and 71% of patients, respectively ($p < 0.0001$). In patients that received previous therapy with cetirizine, loratadine or fexofenadine alone, patients rated the onset of efficacy of desloratadine as faster in 55.5%, 54.7% and 57.6% of cases, respectively. The incidence of adverse events was low (0.5% of patients) and no serious adverse events were reported.

Conclusions. This large PMSS confirms evidence from multiple placebo-controlled trials that desloratadine is effective and well tolerated in the treatment of CIU.

УДК 616.517:615.454.1

«ФОРКАЛ МАЗЬ» — НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ НАРУЖНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

*Б.Т. Глухенький, А.Б. Глухенькая, Ж.С. Голяс,
Л.В. Гунченко, Е.М. Коваль, Т.М. Михасева*

Киевский институт медицины труда АМН Украины
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев
Киевский городской кожно-венерологический диспансер

Ключевые слова: псориаз, кальцитриол («Форкал»), бетаметазона валерианат, лечение.

Псориаз является одним из распространенных дерматозов, которым страдает около 2 % населения земного шара. В общей структуре заболеваемости кожными болезнями удельный вес больных псориазом составляет 2—10 %, а среди стационарных больных кожных отделений диспансеров — от 7 до 22 %.

В Украине в последние годы отмечен рост заболеваемости псориазом среди лиц в возрасте от 18 до 40 лет, а также у детей. Увеличилось количество больных с ладонно-подошвенным псориазом и больных с тяжелыми инвалидизирующими формами болезни, резистентных к различным методам терапии. По мнению многих авторов, это связано с экологическими проблемами и последствиями аварии на Чернобыльской АЭС.

Заболевание псориазом снижает качество жизни, ограничивает профессиональные возможности, а иногда является причиной потери трудоспособности. Таким образом, псориаз является не только медицинской, но и социальной проблемой.

В связи со сложностью и недостаточной изученностью механизма развития псориаза до настоящего времени нет единой эффективной системы его лечения. Наиболее щадящими и достаточно эффективными методами лечения является комбинированная витаминотерапия в сочетании с гепатопротекторами, биологическими стимуляторами и седативными препаратами. Существенную роль играет также наружная терапия псориаза в виде физиотерапевтических, бальнеологических процедур и мазей.

Среди витаминов, применяемых для лечения псориаза, особое место занимает витамин D₃. Он играет существенную роль в фосфорно-кальциевом обмене, который нарушается при ряде заболеваний, в том числе и у больных псориазом.

Установлено, что на метаболизм кальция и фосфора активно влияет не сам витамин D₃, а его активные метаболиты, которые регулируют синтез некоторых специфических ферментов и минеральный обмен и образуются в организме под влиянием гидроксилазных ферментов.

Считается, что первичные изменения при псориазе происходят на уровне как клеток дермального слоя, так и эпидермиса. Нарушения регуляции в клетках дермы вызывают избыточную пролифера-

цию в базальном слое эпидермиса. Гиперпролиферация кератиноцитов приводит к секреции цитокинов и эйкозаноидов, которые обостряют воспаление.

Активные метаболиты витамина D₃ непосредственно влияют на патогенетические звенья псориаза: взаимодействуя с рецепторами кератиноцитов, подавляют их чрезмерное деление, нормализуют процессы морфологической дифференциации, обладают противовоспалительными и иммунокорригирующими свойствами.

К таким активным метаболитам относится альфакальцидол, который метаболизируется в печени в кальцитриол, обладающий более выраженной активностью, чем альфакальцидол.

В отличие от естественного витамина D₃ кальцитриол не метаболизируется в печени и почках, что дает возможность применять его у больных с печеночной и почечной патологией и больных старших возрастных групп, у которых снижена активность ферментных систем, ответственных за метаболизм витамина D₃.

Метаболиты витамина D₃ — альфакальцидол (препарат «Альфафоркал» в капсулах компании «Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд») и кальцитриол (препарат «Форкал» в капсулах компании «Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд») использовали для лечения различных форм псориаза, и во всех случаях они оказывали выраженный терапевтический эффект.

Однако нужно отметить, что при лечении больных псориазом существенное положительное действие оказывает и наружная мазевая терапия. Для наружной терапии псориаза широко применяют кератолитические, кератопластические и другие препараты: мази, содержащие салициловую и молочную кислоты, мочевины, серу, деготь, нафталин, глюкокортикостероиды и ретиноиды.

Поиски новых эффективных средств для наружной терапии, способных воздействовать на пролиферативные воспалительные и иммунные процессы в коже, привели к синтезу активных метаболитов витамина D₃ для наружной терапии псориаза (кальципотриол, таккальцитол, кальцитриол).

На фармрынке Украины появился новый негормональный препарат для наружной терапии псориаза — «Форкал мазь» компании «Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд». Его действующее вещество — активный

метаболит витамина D₃ кальцитриол (1 г мази содержит 3 мкг кальцитриола).

Кальцитриол воздействует на специфические рецепторы эпидермальных кератиноцитов. Это приводит к нормализации скорости митоза в клетках эпителия, тормозит процесс пролиферации в них и ускоряет морфологическую дифференциацию кератиноцитов. Кальцитриол ингибирует активность интерлейкина-1, снижает продукцию интерлейкина-2, обладает антипролиферативным действием в отношении Т-лимфоцитов. В итоге оказывает выраженное положительное действие на основные факторы иммунной системы кожи, регулирующие нормальную пролиферацию клеток, и обладает противовоспалительными свойствами. Таким образом, кальцитриол влияет на патогенетические механизмы возникновения псориаза.

Препарат не оказывает системного действия на организм больного, так как с поверхности кожи всасывается всего около 1 % кальцитриола.

Это незначительное количество всосавшегося кальцитриола быстро метаболизируется в печени, образуя малоактивные вещества, которые выводятся из организма почками с мочой и через кишечник.

Лечение «Форкал мазью» можно сочетать с фототерапией и с кортикостероидными мазями, что повышает эффективность при псориазе.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности, переносимости и безопасности «Форкал мази» при лечении бляшечного псориаза.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 98 больных псориазом (55 мужчин и 43 женщины), получивших стационарное и амбулаторное лечение.

В исследование были включены больные в возрасте от 18 до 60 лет с бляшечным псориазом в стационарной стадии с поражением не более 30 % кожи. Поражение ладоней и подошв отмечено у 17 больных. Давность заболевания колебалась от года до одиннадцати лет.

Все больные получали обычную системную терапию с применением витаминов, гепатопротекторов и седативных препаратов без назначения цитостатиков, ретиноидов и глюкокортикоидных гормонов.

Перед лечением больных разделили на две группы. В первую группу вошли 52 больные, которых лечили «Форкал мазью» (2 раза в 1 сут, утром и вечером) без применения наружно других медикаментозных средств. Суточная доза «Форкал мази» не превышала 15 г, недельная — до 100 г.

Во вторую группу вошли 46 больных, которым назначали «Форкал мазь» в комбинации с мазью бетаметазона валерианата. Наносили препараты отдельно: утром — мазь бетаметазона валерианата, вечером — «Форкал мазь».

Предшествующая терапия за 1 мес до исследования:

- не лечили 20 больных;
- периодически смазывали очаги поражения глюкокортикоидными мазями у 35 больных;

- получали комбинированное лечение с применением витаминов, энтеросорбентов, гепатопротекторов в сочетании с серносалициловой и глюкокортикоидными мазями 43 больные.

Результаты и их обсуждение

При лечении больных первой группы (52 человека) «Форкал мазью» их состояние начинало заметно улучшаться с 10-х суток. Длительность курса лечения составляла в основном 6 нед.

Через 4 нед состояние значительно улучшилось у 39 больных, улучшение отмечено у 11, без перемен — у 2 пациентов. Через 6 нед почти полная клиническая ремиссия отмечена у 23 больных, значительное улучшение — у 18, улучшение — у 9. Состояние кожи не изменилось у 2 больных. Индекс PASI существенно снижался после терапии (в среднем с 5,4 до лечения до 3,5 после его окончания).

При лечении больных второй группы «Форкал мазью» и мазью бетаметазона валерианата (46 больных) результаты лечения были лучше, чем у пациентов первой группы. Их состояние начинало заметно улучшаться к 7-м суткам лечения.

Через 4 нед почти полная ремиссия отмечена у 11 больных, различная степень улучшения наблюдалась у 33, не изменилось состояние у 2 больных.

Через 6 нед полная ремиссия отмечена у 5 больных, почти полная — у 19, значительное улучшение наблюдалось у 17 больных, улучшение — у 5. Индекс PASI после терапии существенно снижался (в среднем с 5,2 до лечения до 2,0 после его окончания).

У 8 пациентов первой группы наблюдалось псориазическое поражение ладоней и подошв. Всем этим больным «Форкал мазь» применяли с окклюзионной повязкой в ночное время. Через 6 нед у них констатировано улучшение.

У 9 пациентов второй группы отмечено псориазическое поражение ладоней и подошв. Им также применяли «Форкал мазь» с окклюзионной повязкой в ночное время. Состояние значительно улучшилось у 5 больных, улучшение отмечено у 4.

У больных обеих групп мы не наблюдали никаких осложнений и побочных явлений. Ни в одном случае не выявлено каких-либо изменений биохимических или гематологических показателей.

Выводы

Наши наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности «Форкал мази» при псориазе.

«Форкал мазь» хорошо сочетается с глюкокортикоидными мазями. В комбинации с мазью бетаметазона валерианата ее эффективность значительно повышается.

«Форкал мазь» удобна в применении, больные после нанесения мази на кожу чувствуют себя комфортно.

«Форкал мазь» можно применять для лечения больных как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хобейш М.М., Мошкалова И.А., Соколовский Э.В. Псориаз. Современные методы лечения.— В кн. Пузырные дерматозы.— СПб: Сотис, 1999.— С. 70—134.

2. Augustin M., Peeters P., Radtke M. et al. Cost-effectiveness model of topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany // *Dermatology (Germany)*.— 2007.— 215 (3).— P. 219—228.

3. Kragballe K., Austad J., Bibby A et al. // *Br. J. Dermatology*.— 2006.— 154 (6).— P. 1155—1160.

«ФОРКАЛ МАЗЬ» — НОВИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЛІКУВАННЯ ПСОРИАЗУ

Б.Т. Глухенький, Г.Б. Глухенька, Ж.С. Голяс, Л.В. Гунченко, О.М. Коваль, Т.М. Михасева

Під нашим спостереженням перебували 98 хворих на бляшковий псориаз. Тільки «Форкал маззю» лікували 52 хворих, а 46 хворих лікували цим препаратом у поєднанні з маззю бетаметазону валеріанату. Наші дослідження засвідчили високу ефективність «Форкал мазі», однак наслідки лікування нею в поєднанні з маззю бетаметазону валеріанату були ліпші, ніж у разі монотерапії.

FORKAL OINTMENT – A NEW DRUG FOR THE TOPICAL TREATMENT OF PSORIASIS

B.T. Glukhenky, A.B. Glykhenka, G.S. Golias, L.V. Gunchenko, E.M. Koval, T.M. Mikhaseva

We observed 98 patients with plaque psoriasis. 52 patients were treated only with Forkal ointment and 46 patients were treated by Forkal combined with «celestoderm» ointment. Our study showed high efficacy of Forkal ointment, but the best results were shoved in combined treatment.

УДК 615.262.03:616.5

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ СРЕДСТВ НАРУЖНОЙ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Т.В. Проценко

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Ключевые слова: наружное лечение, топические кортикостероиды, лекарственные формы.

Общеизвестно, что эффективность лечения больных дерматозом во многом связана с правильным проведением наружной терапии, адекватной генезу болезни, морфологии сыпи и локализации патологического процесса. При подборе средств наружной терапии следует учитывать содержание в них активных компонентов и лекарственную форму. Выбор лекарственной формы препарата является не менее важным, чем выбор активного компонента [1, 6].

Экстемпоральные классические дерматологические лекарственные формы (пасты, водно-взбалтываемые смеси, мази) хотя и не утратили актуальности, в последние годы используются значительно реже, особенно в амбулаторной практике. Это происходит по техническим причинам (все меньше становится аптек, готовых к этому виду работы), из-за особенностей органолептических свойств (неприятный запах, пачкание одежды, окрашивание кожи и одежды), медленного наступления лечебного эффекта, необходимости этапного длительного применения [2, 5].

И врач, и пациент (или родители) желают достичь быстрого облегчения симптомов болезни, предпочитают косметическую комфортность в применении наружного средства, не ограничивающую социальную активность больного. Этим требованиям вполне отвечают топические кортикостероидные препараты (ТКС), что и объясняет их широкую популярность. ТКС назначают при атопическом, простом контактном и аллергическом дерматитах, псориазе, экземе и других воспалительных заболеваниях кожи.

Фармакодинамические эффекты ТКС достаточно разнообразны и включают блокаду провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, снижение проницаемости капилляров и сосудосуживающий эффект, подавление пролиферации кератиноцитов и лимфоцитов, синтеза коллагена [2, 4]. Сила/активность действия ТКС связана с химическим строением активного компонента, а эффективность — еще и с составом лекарственной основы. Доказано, что среди основ, богатых липидами, эффективность препарата на 50 % обусловлена активным веществом, а на 50 % — лекарственной основой [8].

Для достижения максимальной эффективности ТКС при минимальном риске развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в случае

назначения наружных кортикостероидных препаратов очень важно соблюдать общеизвестные принципы наружной терапии:

- выбор ТКС в зависимости от вида и содержания активного компонента (класс ТКС), адекватный возрасту больного, локализации процесса и виду дерматоза;

- выбор лекарственной формы ТКС, соответствующей морфологии сыпи и локализации процесса.

С позиций выбора класса ТКС и оценки по критерию эффективность/безопасность особый интерес представляет гидрокортизона-17-бутират («Локоид»), который не является галогенизированным (хлорированным или фторированным) ТКС. Считают, что именно процесс галогенизации и наличие атомов фтора и/или хлора определяют не только активность, но и токсичность ТКС. В то же время есть данные, что токсичность ТКС связана не столько с фактом галогенизации, сколько с природой и положением атомов галогена в молекуле препарата [5]. Максимальный риск развития НЛР характерен для фторированных ТКС, особенно при многократном применении: локальные (активация условно-патогенной флоры с развитием кандидозов, стрептодермии; телеангиэктазии; стероидная эритема, гипертрихоз, атрофия кожи, стероидная форма розацеа) и системные, связанные с подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5].

«Локоид», наряду с высокой активностью и быстрым (1—2 ч) достижением терапевтического эффекта у больного, обладает минимальным риском развития НЛР, в том числе обусловленных резорбцией препарата в системный кровоток. Препарат по структуре близок к гидрокортизону — самому безопасному ТКС, что обеспечивает высокий профиль местной и системной безопасности, однако по действию гораздо сильнее по сравнению с другими препаратами этого класса [2, 3]. Это делает его предпочтительным при использовании в детской дерматологической практике, а также у взрослых в случаях локализации патологического процесса в местах тонкой кожи (лицо, складки, половые органы) [10, 11].

Важным фактором успешности наружной терапии дерматозов является адекватный выбор лекарственной формы ТКС [8]. Далеко не все ТКС, применяемые в Украине, имеют разные лекарственные формы выпуска, необходимые для назначения при острых/подострых/хронических проявлениях

дерматоза. «Локоид» же представлен четырьмя лекарственными формами: мазью, липокремом, кремом и эмульсией (креоло), при этом все они имеют одинаковую концентрацию гидрокортизона бутирата — 0,1 %.

Это дает возможность применять «Локоид» не только при различных заболеваниях кожи, но и при различном характере патологического процесса у одного и того же больного в процессе эволюции сыпи.

«Локоид мазь» представляет собой уникальную лекарственную форму, содержащую 100 % жира, который замещает нарушенный липидный слой эпидермиса и тем самым восстанавливает нарушенную барьерную функцию кожи. Это уменьшает потерю жидкости и снижает трансэпидермальную потерю влаги (ТЭПВ), тем самым препятствует развитию сухости кожи; снижает риск проникновения в кожу аллергенов и микроорганизмов, усугубляющих развитие сенсибилизации кожи. Мазь обладает окклюзионными свойствами, способствует лучшему проникновению в кожу активных компонентов. Благодаря отсутствию воды в мази нет необходимости во внесении в состав лекарственной формы консервантов, которые могут вызывать раздражение кожи.

«Локоид мазь» показана при хронических дерматозах с выраженной сухостью кожи, инфильтрацией, лихенификацией. Противопоказано нанесение этой формы препарата на экссудативные и мокнущие очаги, нецелесообразно применение мази в области складок и на кожу лица (исключение — выраженная сухость, инфильтрация).

Иногда мазь может вызывать ощущение жирности кожи и оставлять пятна на одежде, что для части пациентов представляет дискомфорт. В этих случаях целесообразно использовать липокрем.

«Локоид липокрем» — уникальная лекарственная форма, предложенная только в этой линии ТКС, содержит 70 % жиров и 30 % воды (основа «жиры в воде»), обладает свойствами и крема, и мази. Высокое содержание жиров придает липокрему «Локоида» свойства, сравнимые с мазью (восстановление нарушенной барьерной функции, уменьшение ТЭПВ и предупреждение сухости кожи). Содержание воды, являющейся наружной фазой в составе крема, придает препарату косметические свойства крема, не пачкает одежды, не вызывает ощущение жирности кожи, тем самым повышает комфортность лечения.

«Локоид липокрем» показан при хронических и подострых дерматозах с сухостью кожи, может быть назначен при выраженной инфильтрации и лихенификации и в случае нежелания больного применять мазевую форму препарата.

«Локоид крем», наиболее известная и назначаемая лекарственная форма, представляет собой основу «жира в воде», содержащую 30 % жиров и 70 % воды, хорошо проникает в кожу, но не вызывает окклюзионного эффекта; допускает испарение влаги с поверхности кожи. Это обеспечивает противовоспалительный, охлаждающий и подсушива-

ющий эффекты. Нанесение крема не сопровождается ощущением жирности кожи, не пачкает одежду, он невидим после нанесения, что делает назначение этой лекарственной формы «Локоида» иногда неоправданно распространенным, даже в тех случаях, когда можно было бы ограничиться средствами лечебного ухода. К тому же многократное необоснованное использование крема может спровоцировать появление сухости кожи.

«Локоид крем» показан при острых, в том числе экссудативных дерматозах, его назначение допустимо на мокнущие очаги.

«Локоид креоло» представляет собой суспензию «жиров в воде», содержащую 85 % воды и 15 % жиров (суспензию «жиров в воде» чаще называют кремом, если она обладает высоким содержанием липидов, и «молочком» — если содержит мало липидов). «Локоид креоло» не относится однозначно ни к одной из этих категорий, поэтому для описания этой формы был предложен специальный термин «креоло», то есть кремовый лосьон.

За счет уникальности лекарственной формы «Локоид креоло» показан при острых, экссудативных процессах, в том числе на обширные площади, где применение крема не всегда оправдано. «Локоид креоло» назначают на волосистую часть головы, на участки кожи с выраженным оволосением (у мужчин), в складки, на кожу лица.

Нецелесообразно использовать форму креоло на выраженную инфильтрацию, лихенификацию, а также на участки кожи с толстым роговым слоем (ладони, подошвы, локти, колени).

При наружной терапии дерматозов, сопровождающейся генетически обусловленной сухостью кожи (атопический дерматит — АД, псориаз), помимо базисной наружной терапии ТКС, очень важен рациональный лечебный уход за пораженной и непораженной кожей. Он должен быть как при обострении дерматоза, так и в период ремиссии. Коррекция сухости кожи и восстановление ее защитно-барьерной функции — залог успешности лечебной тактики ведения этих больных.

Доказано, что при нарушении защитно-барьерной функции кожи у больных АД усиливается ТЭПВ, что в свою очередь увеличивает сухость кожи и вызывает зуд. Развивается «порочный круг»: зуд — расчесы — нарушение целостности кожи и воспаление — увеличение ТЭПВ — нарастание сухости и зуда. Это один из факторов дебюта или рецидива АД [6].

Показано, что при АД ТЭПВ способствует повышению системной абсорбции ТКС, поэтому их применение у детей с АД, особенно галогенизированных, должно быть строго аргументировано. В этих случаях ТКС назначают только на ограниченные участки (не более 20 % площади тела), короткими курсами (на лицо — не более 7 дней, на другие участки — не более 2 нед), с минимальной частотой аппликаций (1 раз/сут). Нельзя назначать ТКС в дозах, превышающих: для препаратов сильного действия — 30 г в неделю, среднего действия — 50 г в неделю, слабого — 200 г в неделю. Применение

фторсодержащих ТКС («Флуцинар», «Фторокорт», синаflan) детям противопоказано [7, 3].

Рациональный выбор средств базисной наружной терапии особенно важен при АД. Патогенетические механизмы формирования иммунозависимого воспаления в коже при АД связаны с наследственно обусловленным реактивным типом аллергии, избыточным образованием реактивных антител — IgE и наличием в коже клеток, имеющих на поверхности IgE-восприимчивые рецепторы (клетки Лангерганса, тучные клетки). В случае присоединения IgE к восприимчивым рецепторам этих клеток, которые инфильтрируют не только пораженную атопическую кожу, но и непораженные участки, развивается IgE-опосредованное иммунное воспаление и гиперреактивность кожи. Вследствие этого она начинает реагировать на раздражители иммунного и неиммунного генеза, разнообразные экзогенные (расчесы, ветер, холод) и эндогенные факторы (стресс, пища). Поэтому кожа больных АД требует постоянного применения защитных средств и средств ухода, а при дебюте воспаления — быстрого его подавления. Показано, что раздражаемые при зуде кератиноциты у пациентов с АД вырабатывают хемотаксический фактор и цитокины, привлекающие Т-лимфоциты в эпидермис и дерму, тем самым инициируют и/или поддерживают иммунозависимое воспаление в коже. Клинически это проявляется вначале эритемой, воспалительной инфильтрацией, а затем лихенификацией [6]. Вот почему оправдана тактика применения изначально сильных ТКС (вариант выбора — «Локоид», имеющих разные лекарственные формы), с быстрым достижением терапевтического эффекта, а не постепенного усиления интенсивности действия. Недопустимо «разбавлять» ТКС «Детским кремом» или другими кремами, поскольку меняется не только концентрация активного вещества, но и основа препарата, обеспечивающая прогнозируемый эффект.

Больным АД целесообразно использовать ежедневно увлажняющие/смягчающие средства ухода в сочетании с ТКС. Доказано, что такой подход снижает потребность в ТКС и помогает предотвратить обострения АД [1—4, 6, 7].

Понимание стратегии ведения лиц с АД (образование больного и/или родителей, обследование с целью выявления триггерных факторов, системная терапия — по показаниям, своевременная базисная наружная терапия и рациональный уход за кожей) важно не только для врачей, но и для пациентов и/или лиц, ухаживающих за ними. При планировании лечебно-профилактических мероприятий очень важно обеспечить не только адекватное ле-

чение, но и мотивировать больного, а также научить пациента и/или родителей правилам рационального ухода за кожей.

Наиболее частые ошибки в проведении наружной терапии с применением ТКС:

- нерациональный выбор класса ТКС (например, использование в детской практике фторированных или ТКС 4-го класса);
- применение лекарственной формы ТКС без учета локализации процесса или характера повреждения кожи (мазь на кожу лица при эритеме или в область складок; мазь — на экссудативные очаги или мокнутие; крем — на места инфильтрации и лихенификации с выраженной сухостью кожи);
- необоснованное применение ТКС при сухости и/или зуде кожи;
- смешивание разных препаратов (например, «разведение» ТКС смягчающими кремами изменяет фармакокинетику препарата, что отражается на эффективности);
- использование монокомпонентных ТКС на инфицированные поражения кожи;
- пренебрежение средствами ухода в период обострений и ремиссий;
- неадекватное очищение кожи и ограничение использования водных процедур из-за боязни обострения дерматоза;
- применение детских кремов с травами, которые могут усиливать сухость кожи (детские кремы с чередой, чистотелом, ромашкой);
- использование спиртосодержащих лосьонов или тоников;
- самолечение, парамедицинские подходы к лечению.

Заключение

Дифференцированный и адекватный подход к выбору средств наружной терапии и рациональный лечебный уход за кожей при дерматозах может не только существенно повысить эффективность лечения, но и увеличить продолжительность ремиссии и, следовательно, улучшить качество жизни пациента и членов его семьи.

Гидрокортизона-17-бутират («Локоид»), применяемый в дерматологии с начала 1970-х, до настоящего времени лидирует среди ТКС, прежде всего благодаря выраженной местной активности и эффективности при минимальном риске нежелательных побочных местных и системных эффектов. Разнообразии лекарственных форм «Локоида» позволяет оптимизировать наружное лечение при всех морфологических вариантах сыпи с учетом косметической приемлемости лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит: Руководство для врачей / Под ред. проф. Т.В. Проценко.— Донецк, 2003.— 148 с.
2. Белоусова Т.А., Кочергин Н.Г. Кортикостероидные препараты для наружного применения // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 1998.— № 3.— С. 78—79.

3. Балаболкин И.И., Мачарадзе Д.Ш. Наружная терапия атопического дерматита у детей // Педиатрия.— 2005.— № 3.— С. 78—84.

4. Діагностика та терапія атопічного дерматиту (стандарти діагностики і терапії).— К., 2002.— 32 с.

5. Смирнова Г.И. Современные технологии местного лечения атопического дерматита у детей // Иммунопатол., алергол., инфектол.— 2003.— № 3.— С. 75—82.

6. Суворова К.Н., Варганян К.А. Трудности и ошибки в диагностике и лечении атопического дерматита у детей // Лечащий врач.— 2005.— № 7.— С. 34—38.

7. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: наружная терапия // Consilium Medicum.— 2005.— Т. 6, № 3.— С. 167—173.

8. Чижова Е.Т., Михайлова Г.В. Медицинские и лечебно-косметические мази.— М.: ВУНМЦ, 1999.— 402 с.

9. Akdis C., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults // J. Allergy. Clin. Immunol.— 2006.— N 118.— P. 152—169.

10. Eichenfield L., Charles N., Ellis M. et al. Evaluation of Adrenal suppression of a lipid enhanced, topical emollient cream formulation of hydrocortisone butyrate 0.1 % in treating children with atopic dermatitis // Pediatric Dermatology.— 2007.— N 24.— P. 81—84.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ ЗАСОБІВ ЗОВНІШНЬОЇ КОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

Т.В. Проценко

Представлено сучасні погляди щодо зовнішньої кортикостероїдної терапії при дерматозах, описано особливості дії різних лікарських форм, обґрунтовано принципи раціонального застосування топічних кортикостероїдів та догляду за шкірою.

DIFFERENTIAL APPROUCH OF THE USE OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS

T.V. Protsenko

Differential approach of the use of corticosteroid therapy in dermatoses is discussed. Features of different dosage forms and rational principles of use of topical steroids is presented.

УДК 616.514-036.12:615.218.2

АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ «L-ЦЕТ» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

Ю.В. Андрашко, О.М. Галагурч

Ужгородский национальный университет

Закарпатский областной кожно-венерологический диспансер, Ужгород

Ключевые слова: хроническая крапивница, патогенез, левоцетиризин, суммарный балл симптомов хронической крапивницы, клиническая эффективность.

Крапивница — одно из самых распространенных аллергических заболеваний, которому подвержены практически все возрастные категории. Согласно статистическим данным, у 15—20 % населения земного шара в течение жизни наблюдается, по крайней мере, один эпизод крапивницы.

Разнообразие этиологических факторов и разная степень реактивности организма человека определяют многообразие клинических форм крапивницы, для лечения которых необходим дифференцированный подход.

Данное заболевание представляет собой своеобразную, чаще аллергическую, реакцию в ответ на различные раздражители и может являться единственным проявлением патологического процесса или одним из признаков какого-либо заболевания. Острая форма крапивницы часто возникает от воздействия внешних раздражителей (укуса насекомых), физических факторов, в частности холода, солнечного света, реже тепла, при непереносимости ряда пищевых продуктов (мясные и рыбные продукты, консервы и др.), а также при назначении некоторых лекарственных препаратов. Это так называемая истинная, или экзогенная, крапивница, которую в зависимости от причинного фактора подразделяют на пищевую, бытовую, лекарственную, пыльцевую и др. [1, 2, 10].

Причинами хронической эндогенной формы крапивницы часто являются очаги хронической инфекции в организме, которые трудно поддаются лечению. Эта форма заболевания наблюдается при нарушениях обмена веществ, заболеваниях пищеварительного канала и гепатобилиарной системы (холецистит, хронический гепатит, дисбактериоз, глистные инвазии — лямблиоз, описторхоз), иногда — при почечной и печеночной недостаточности, сахарном диабете, при болезнях крови, злокачественных новообразованиях (лимфогрануломатоз), кахексии, алкоголизме и наркомании, инфекционных заболеваниях (например, при гриппе), нарушениях со стороны женской половой системы, а также беременности [3, 8, 11].

Несмотря на большой перечень нозологических единиц, на фоне которых развивается крапивница, в более чем 95 % случаев даже при самом тщатель-

ном обследовании не удается выявить этиологический фактор. Поэтому о таких формах говорят как о хронической идиопатической крапивнице (ХИК). Она чаще встречается у взрослых, клинически характеризуется появлением отека, эритемы и волдырей неизвестной этиологии, которые есть постоянно, меняя локализацию, или возникают в виде рецидивов продолжительностью более 6 мес [1, 7].

Такие стойкие клинические симптомы не представляют угрозы для жизни, однако могут приводить к утрате трудоспособности и существенно ухудшать качество жизни больных, вызывая значительный дискомфорт. Нарушаются сон, активность, наблюдаются расстройства эмоциональной сферы, стремление к социальной изоляции, что связано с косметическими дефектами. Наибольшее беспокойство вызывает зуд кожи [1].

Патогенез ХИК до конца не изучен. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что у значительного количества больных крапивница обусловлена аутоиммунными нарушениями, а именно образованием IgG-аутоантител, направленных против IgE или рецепторов к IgE (Fcε R1), в результате чего активизируются тучные клетки. Вазодилатация и отек кожи, наблюдаемые при ХИК, возникают вследствие выброса провоспалительных медиаторов, прежде всего гистамина, из тучных клеток [9, 12, 14].

Исходя из особенностей патогенеза, лечение крапивницы направлено на устранение симптомов, то есть уменьшение выраженности зуда, количества волдырей, отека кожи. В большинстве случаев средствами первого выбора при ХИК считают антигистаминные препараты. Благодаря их действию на H₁-гистаминовые рецепторы посткапиллярных венул кожи устраняется индуцированная гистамином вазодилатация и повышается проницаемость сосудов [3, 4].

Кроме того, препараты этой группы оказывают рефлекторное влияние, предупреждая развитие эритемы, вызванной гистамином, и взаимодействуют с H₁-гистаминовыми рецепторами мелких разветвленных немиелинизированных С-нервных волокон кожи, препятствуя появлению кожного зуда.

Многие антигистаминные средства обладают выраженной антиаллергической и противовоспалительной активностью непосредственно в коже [6, 13].

Длительное время предпочтительными считались антигистаминные препараты II поколения (терфенадин, астемизол, цетиризин, лоратадин, эбастин и др.), которые по сравнению с препаратами I поколения в стандартных терапевтических дозах не обладают седативным эффектом (дозозависимое влияние на ЦНС) и оказывают более специфическое блокирующее действие на H_1 -гистаминовые рецепторы и не вызывают антихолинергических эффектов. Но впоследствии было установлено, что антигистаминные препараты II поколения являются пролекарствами, то есть при поступлении в организм они посредством метаболизма в печени с помощью изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 превращаются в активные метаболиты, которые непосредственно блокируют H_1 -гистаминовые рецепторы. Поэтому назначение препаратов этой генерации пациентам с сопутствующими заболеваниями внутренних органов, в частности печени, и метаболическими расстройствами нежелательно в связи с возможностью развития тяжелых побочных эффектов [4, 6, 15].

Кроме того, при совместном назначении с некоторыми лекарственными средствами (макролидные антибиотики, противогрибковые препараты) может возникать полиморфная желудочковая тахикардия по типу пируэт (*dorsades de pointes*), сочетающаяся с удлинением интервала QT. Это тяжелая аритмия, которая может привести к смертельному исходу в случае перехода в фибрилляцию желудочков. Подобные угрожающие жизни аритмии обусловлены блокадой медленных калиевых каналов кардиомиоцитов антигистаминными препаратами II поколения, что приводит к реполяризации миокарда желудочков. Такие тяжелые осложнения побудили начать исследования по радикальному улучшению профиля антигистаминных препаратов на основе фармакологически активных конечных метаболитов [4, 8].

Осуществить патогенетическую терапию системного аллергического воспаления независимо от нозологической формы заболевания и при этом обеспечить больному надлежащее качество жизни, а также избежать побочных явлений удалось с помощью антигистаминных средств III поколения, которые являются активными метаболитами своих предшественников [5].

Крупной вехой на пути изучения антигистаминных препаратов в целом стало открытие E. Baltes. Научный сотрудник компании при изучении свойств гидроксизина обнаружил, что существенно дольше характерного седативного действия препарата длится его антигистаминное влияние, и предположил, что антигистаминным действием обладает не сам гидроксизин, а один из его метаболитов. Длительное время не существовало технологий, позволяющих подтвердить это предположение. Расширивать структуру вещества, выделить и синтезировать цетиризин удалось лишь в 1978 г. Цетиризин стал первым среди антигистаминных препаратов — естественных метаболитов [1, 2, 10].

На протяжении многих лет было известно, что цетиризин — это рацемическая смесь двух изомеров — левоцетиризина и декстроцетиризина. Также было известно, что гистаминовый рецептор I типа — стерео-селективная структура и преимущественно связывает только один из изомеров.

Лишь в 2001 г. удалось применить технологию, позволяющую успешно разделить энантиомеры цетиризина. Левоцетиризин является первым примером выделения активного энантиомера человеческого метаболита как самостоятельного противоаллергического лекарства.

Фармакологические испытания показали целесообразность изоляции левовращающего изомера. Были доказаны хорошие фармакодинамические характеристики левоцетиризина: избирательная, стойкая и длительная связь с H_1 -рецептором, а также низкая межсубъектная вариабельность, то есть предсказуемость антигистаминного действия. По параметрам фармакокинетики препарат превосходит практически все другие гистаминоблокаторы: в исследованиях показаны быстрая абсорбция, высокая биодоступность (близкая к 100 %), минимальный метаболизм, отсутствие взаимодействия с изоферментами системы цитохрома CYP450, малый объем распределения [3, 4].

Левоцетиризин, как и энантиомеры других медикаментов, следует считать новым химическим веществом, следовательно, все его характеристики — фармакокинетика, фармакодинамика, эффективность и безопасность — должны быть тщательно изучены во всех возрастных группах.

Достоинством представителем III поколения антигистаминных препаратов является «L-Цет» производства компании «Кусум Хелтхкер ПВТ. Лтд».

Действующее вещество препарата «L-Цет» левоцетиризина гидрохлорид обладает особыми характеристиками. Как известно, цетиризин представляет собой рацемическую смесь двух изомеров — левоцетиризина и декстроцетиризина (последний практически не обладает антигистаминным действием). Левоцетиризин (R-энантиомер) — это активный левовращающий изомер цетиризина, который действует избирательно и длительно, а также обладает рядом неоспоримых преимуществ (M. Gillard и соавт., 2002), а именно:

- имеет вдвое большее сродство (афинность) к H_1 -рецепторам, чем цетиризин;
- в два раза активнее цетиризина (5 мг препарата «L-Цет» эквивалентны 10 мг цетиризина по антигистаминной активности);
- практически не метаболизируется в организме, что снижает риск возникновения побочных действий и лекарственных взаимодействий.

Кроме прямого антигистаминного действия, левоцетиризин в терапевтических концентрациях проявляет противовоспалительный эффект, оказывая тормозящее влияние на компоненты воспалительного каскада: привлечение и миграцию эозинофилов, увеличение проницаемости сосудов.

Избирательность левоцетиризина в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов в 600 раз выше, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по

структуре, в связи с чем его антихолинергическое и антисеротониновое действие сводится к минимуму (M. Gillard, B. Christophe и соавт., 2003). Леводетиризин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому в терапевтических дозах не оказывает седативного действия. Это действующее вещество обладает отличным фармакокинетическим профилем, благодаря чему эффект «L-Цет» развивается в среднем через 15 мин после приема одной дозы и сохраняется на протяжении суток [9].

Исходя из вышеперечисленного, целью нашего исследования было изучить безопасность и эффективность антигистаминного препарата III поколения «L-Цет» у пациентов с хронической крапивницей.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 50 пациентов с диагнозом хронической крапивницы с длительностью заболевания более 6 нед, лечившихся в Закарпатском ОКВД. В исследовании принимали участие 17 мужчин и 33 женщины. Возраст пациентов варьировал от 18 до 60 лет.

В исследование не включали больных с повышенной чувствительностью к препарату или к какому-либо из его компонентов, с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин), беременных и кормящих женщин.

Диагноз устанавливали на основании анамнеза и клинической картины заболевания.

Врач и больной оценивали такие симптомы: интенсивность зуда, усиление зуда в вечернее или ночное время, количество высыпаний, нарушение сна, нарушение дневной активности. Отдельно учитывали размеры самых больших высыпаний.

Выраженность каждого симптома оценивали по шкале: 0 — нет симптомов, 1 — слабые, 2 — умеренные, 3 — тяжелые. Затем баллы суммировали (максимальная сумма баллов — 15).

Пациентам назначали препарат «L-Цет» по 1 таблетке (5 мг) вечером в течение 30 сут.

Перед началом лечения и по его окончании проводили клинико-лабораторный мониторинг, который включал: общий анализ крови (уровень лейкоцитов, СОЭ), биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, содержание билирубина общего, прямого, непрямого, а также креатинина).

Учитывали мнение больных об эффективности препарата, удобстве его применения.

Терапевтическую эффективность определяли по таким позициям:

- 1 — полное выздоровление;
- 2 — значительное улучшение;
- 3 — улучшение;
- 4 — без изменений;
- 5 — ухудшение.

Результаты и обсуждение

Исследование закончили все 50 пациентов. У 2 из них после начала приема препарата появилась головная боль средней интенсивности, не требовавшая отмены препарата.

Оценивая клиническую эффективность препарата «L-Цет», следует отметить явную положительную динамику хронической крапивницы.

Указанная клиническая эффективность препарата подтверждается динамикой регресса суммарного балла симптомов хронической крапивницы до и после лечения. До лечения общая сумма баллов симптомов хронической крапивницы у больных составляла в среднем 7,72, что соответствовало колебаниям от 3—14, после лечения — соответственно 0,66 при колебании от 0—2.

Размеры самых больших высыпаний у пациентов до лечения варьировали от 5 до 58 мм и в среднем составляли 26,18 мм, после лечения — соответственно от 1 до 3 мм, что в среднем составило 0,66 мм.

Следует отметить, что даже однократный прием 5 мг «L-Цет» сопровождался выраженным уменьшением зуда уже через 15—20 мин, быстрым регрессированием патологических высыпаний, без нарушения дневной активности пациентов.

Оценивая терапевтическую эффективность препарата «L-Цет», следует отметить, что клиническое выздоровление наступило у 26 (52 %) больных, значительное улучшение отмечено у 15 (30 %), улучшение — у 9 (18 %) больных.

Согласно данным физикального исследования пациентов до и после лечения, «L-Цет» не приводит к достоверному нарушению артериального давления и частоты сердечных сокращений, изменения по сравнению с физиологическими границами не зафиксированы.

Также было установлено, что показатели общего и биохимического анализа крови у больных хронической крапивницей до и после лечения препаратом «L-Цет» не отличались от нормы.

Выводы

Анализ клинического исследования препарата «L-Цет» у больных хронической крапивницей подтверждает высокую клиническую эффективность препарата.

«L-Цет» (леводетиризина дигидрохлорид) — высокоселективный антигистаминный препарат III поколения с высоким сродством к H₁-рецепторам и содержит только активный изомер цетиризина — левоцетаризин.

«L-Цет» продемонстрировал быстрое начало противоаллергического действия (через 15—20 мин после приема).

«L-Цет» не влияет на АД, ЧСС и биохимические показатели крови.

«L-Цет» обладает высоким профилем безопасности и минимумом побочных действий, хорошо переносится больными.

«L-Цет» не имеет седативного эффекта.

Таким образом, наше клиническое исследование позволяет охарактеризовать препарат «L-Цет» как высокоэффективное и безопасное средство при хронической крапивнице и рекомендовать его к использованию в практическом здравоохранении.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаскевич В.И. Неотложные состояния в дерматологии.— СПб: Ольга, 2000.— 142 с.
2. Аравийская Е.Р., Соколевский Е.В. Крапивница.— СПб: Сотис, 2000.— 147 с.
3. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // РМЖ.— 2001.— Т. 9, № 21.— С. 945—949.
4. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // Ринология.— 2002.— № 1.— С. 70—77.
5. Гришко П.В., Старунова Т.Г. Опыт применения левоцетиризина у больных аллергическими заболеваниями // Аллергология.— 2007.— № 18 (175).— С. 49—51.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана.— М.: Практика, 2000.— С. 168—202.
7. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова.— М.: МЕДэкспресс-информ, 2002.— С. 208—230.
8. Осипова А.С. Клиническая фармакология блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов // Кліні. імунологія. Алергологія. Інсектологія.— 2006.— № 1 (додаток).— С. 2—7.
9. Семенуха К.В., Погребняк Л.А., Ковальчук А.П., Семенуха Е.Н. Опыт применения препарата Аналергин при лечении крапивницы // Медицина сегодня, аллергология.— 2007.— № 8 (225).— С. 16—17.
10. Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения // Аллергология.— 2006.— № 2.— С. 3—11.
11. Creaves M.V. Chronic urticaria // N. Engl. J. Med.— 1995.— Vol. 332.— P. 1767—1772.
12. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E. et al. Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование цетиризина и фексофенадина у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: длительность эффекта последствия пыльцы // Аллергология.— 2004.— № 1.— С. 11—15.
13. Frossard N. et al. XXI Scandinavian Congress of Allergology.— 21—29 aug. 2002.
14. Purohit A., Duvemelle C., Melac M., Pauli G., Frossard N. Сравнительная эффективность цетиризина и фексофенадина в подавлении воспаления, вызванного введением гистамина, в течении 24 часов // Международный бюллетень; Аллергология.— 2004.— № 1.— С. 5.
15. Ramboer I., Bumbacea R., Lazarescu D., Radu J.R. Цетиризин и лоратадин — сравнительное исследование с определением эффективной дозы в подавлении кожной реакции на гистамин // Аллергология.— 2004.— № 1.— С. 9—11.

АНТИГІСТАМІННИЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО ПОКОЛІННЯ «L-ЦЕТ» У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРОПИВ'ЯНКУ

Ю.В. Андрашко, О.М. Галагурич

Аналіз клінічного дослідження препарату «L-Цет» у хворих на хронічну кропив'янку підтверджує високу ефективність цього препарату. «L-Цет» має високий профіль безпеки й мінімум побічних впливів. Клінічне дослідження дає змогу схарактеризувати препарат «L-Цет» як високоефективний і безпечний засіб при хронічній кропив'янці й рекомендувати його для використання в практичній охороні здоров'я.

ANTIHISTAMINIC L-CET PREPARATION OF NEW GENERATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

Yu.V. Andrashko, O.M. Galagurych

Analysis of clinical trial of L-Cet preparation in patients with chronic urticaria proves a high clinical efficacy of this preparation. L-Cet has a high safety profile and minimum side effects. This clinical trial allows L-Cet characterizing as a high-efficiency and safe drug for the treatment of patients with chronic urticaria and this permits to recommend this preparation for usage in practical health protection.

УДК 615.33

МУПИРОЦИН: АНТИБИОТИК С УНИКАЛЬНОЙ СТРУКТУРОЙ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ*

Если надо было бы разработать антибиотик для местного применения в соответствии с нашими потребностями и желаниями, то это был бы препарат, который не использовался и не имел химического родства с антибиотиками для системного применения. Очевидный пример этому — мазь «Бактробан».

J.J. Leyden

История создания

Мупирицин получен из культуры *Pseudomonas fluorescens* и представляет собой смесь нескольких метаболитов. Псевдомониевая кислота А, составляющая до 90—95 % всего семейства, отличается наибольшей антибактериальной активностью.

Британский фармакопейный комитет и ВОЗ присвоили полученному веществу генерическое название мупирицина.

Механизм действия

Мупирицин имеет уникальное химическое строение и механизм действия, которые отличают его от всех остальных известных антимикробных веществ (рис. 1, 2). Он содержит боковую цепь из короткой жирной кислоты, соединенную эфирной связью с мониевой кислотой. Терминальная часть молекулы мониевой кислоты имеет большое структурное сходство с аминокислотой изолейцином. Мупирицин, связываясь с ферментом изолейцин-тРНК-синтетазой (ИС), блокирует образование из соответствующей аминокислоты и тРНК комплекса изолейцин-тРНК.

Таким образом, антибактериальное действие мупирицина заключается в нарушении синтеза РНК и белков в клетках бактерий. Итак, уникальный механизм действия и низкая частота резистентности, о которых сообщалось в первых исследованиях, дали основание прогнозировать сравнительно низкую вероятность появления высокого уровня резистентности к мупирицину.

Микробиологическая активность

Мупирицин оказывает бактериостатическое действие при низких концентрациях, близких к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Бактерицидный эффект развивается при местном применении в течение 24—36 ч в результате создания очень высоких концентраций (20 000 мг/л) антибиотика. Мупирицин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении:

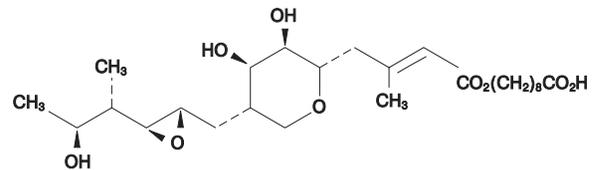
1) стафилококков, в том числе метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA), и штаммов, устойчи-

вых к другим антимикробным препаратам (аминогликозидам, макролидам, линкосамидам, фузидиевой кислоте, хлорамфениколу, тетрациклинам);

2) стрептококков.

Спектр активности мупирицина представлен в таблице.

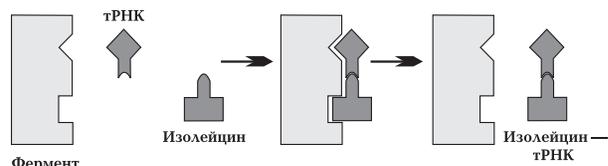
Мупирицин не активен в отношении энтерококков и представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и анаэробов.



Химическое название — 9-4-(5-(2,3-эпокси-5-гидрокси-4-метилгексил)-3,4-дигидрокси-тетрагидропиран-2-ил)-3-метилбут-2-энокси) нонановая кислота
Молекулярная масса — 500,6

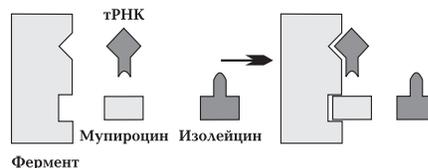
Рис. 1. Химическая структура мупирицина

Мупирицин отсутствует



Фермент катализирует образование комплекса изолейцин — тРНК, транспортирующего изолейцин непосредственно к месту синтеза белка

Мупирицин присутствует



Фермент имеет большее сродство с мупирицином, чем с изолейцином. Это приводит к нарушению формирования комплекса изолейцин — тРНК и белкового синтеза

Рис. 2. Механизм действия мупирицина

*Реферат статті: Богданович Т.М., Страчунский А.С. Мупирицин: уникальный антибиотик для местного применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 1999. — № 1 (1). — С. 57—65.

Таблиця. Антимікробна активність мупіроцина

Мікроорганізм	МПК, мг/л
Грамположительные кокки	
<i>Streptococcus pyogenes</i> 421	0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1959	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 54815	0,5
<i>Staphylococcus agalactiae</i> 9579	0,5
<i>Staphylococcus sanguis</i>	1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 3395	32
<i>Enterococcus faecium</i> 98-D	32
<i>Enterococcus faecalis</i> I	64
<i>Peptococcus prevotii</i> 372.5	> 128
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	> 128
Грамположительные палочки	
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,12
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	8
<i>Listeria monocytogenes</i> NCTC 5348	8
<i>Clostridium difficile</i> 12328	32
<i>Clostridium sporogenes</i> 532	32
<i>Bacillus anthracis</i> NCTC 8234	64
<i>Corynebacterium hofmannii</i> M8	64
<i>Corynebacterium xerosis</i> 9755	> 128
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	> 128
<i>Propionibacterium acnes</i> 10162	> 128
Грамотрицательные кокки	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> WHO V	0,05
<i>Neisseria meningitidis</i> 1990	0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i> 1502	0,2
Грамотрицательные палочки	
<i>Bordetella pertussis</i> 2420	0,02
<i>Haemophilus influenzae</i> Q1	0,12
<i>Pasteurella multocida</i> 1633	0,25
<i>Proteus vulgaris</i> X	64
<i>Enterobacter cloacae</i> 10005	64
<i>Enterobacter aerogenes</i> T660	128
<i>Citrobacter freundii</i> W18	128
<i>Escherichia coli</i> NTCT 10418	128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A	128
<i>Proteus mirabilis</i> 889	128
<i>Serratia marcescens</i> US9	1600
<i>Morganella morganii</i> F	6400
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R3	6400
<i>Bacteroides fragilis</i> BC4	> 6400

Важная особенность антимікробного спектра мупіроцина — низкая *in vitro* активність проти представителів нормальної мікрофлори шкіри (*Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* і *Propionibacterium spp.*), які є природним захисним бар'єром макроорганізму.

Резистентність

До настоящего времени не описано перехресної резистентності мупіроцина з іншими антимікробними препаратами, що, по-видимому, обумовлено унікальним механізмом його дії. Однак доведена можливість селекції резистентності при використанні інших антимікробних субстанцій (триклозан, тетрациклин, триметоприм) в результаті спільного переносу генів, кодує їх резистентність, з *tnpA*, обумовлюючим стійкість до мупіроцину.

Фармакокінетика

Благодаря фармакокінетическим свойствам мупіроцина як антибіотика підходить для місцевого застосування. Він практично не абсорбується з поверхні неповреженої шкіри (0,24 % за 24 ч), однак ступінь його всасування може збільшуватися при наявності пошкоджень. Препарат добре проникає в поверхні шари шкіри, де довго і стабільно зберігається.

Полагают, що мупіроцин може піддаватися частковому метаболізму в кожній шкірі (до 3 %) з утворенням монієвої кислоти (рис. 3), не маючої антибактеріальної активності. Після прийому всередину або внутрішньовенного введення він також перетворюється в монієву кислоту, яка швидко виводиться переважно з сечею (період напіввиведення < 30 хв).

Мупіроцин добре зв'язується з різними рідинками в організмі (кров, сироватка, гній). Його активність не зменшується при контакті з виділеннями з носа. *In vitro* активність мупіроцину збільшується при зниженні рН середовища, що є невідомим перевагом при лікуванні інфекцій шкіри і м'яких тканин (враховуючи низькі значення рН шкіри). По даним одного дослідження

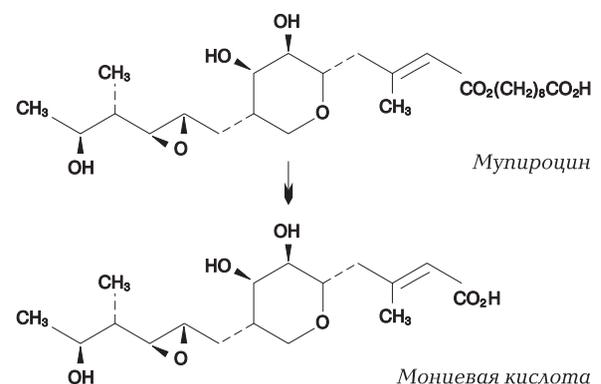


Рис. 3. Метаболізм мупіроцина

ния, при рН 6,0 активность мупицина в 4—8 раз выше, чем при рН 7,0 [6].

Переносимость

Мупицин имеет хороший профиль безопасности в силу его низкого сродства с ИС человека. В экспериментах не выявлено его тератогенного и эмбриотоксического действия, влияния на фертильность и репродуктивную систему. Мупицин плохо поглощает ультрафиолетовые лучи и не вызывает фотосенсибилизации.

Форма выпуска

Для местного использования мупицин выпускают под торговым названием «Бактробан» в виде 2 % мази на полиэтиленгликолевой основе для лечения импетиго, вызванного золотистым стафилококком и бета-гемолитическими стрептококками. Полиэтиленгликолевая основа «Бактробана» может вызывать раздражение (зуд, жжение, сыпь) при нанесении на поврежденную кожу и слизистые оболочки. Существует небольшой риск развития аллергического контактного дерматита.

Кроме того, мазь следует с большой осторожностью применять при обширных открытых повреждениях кожи или при ожогах у пациентов с нарушенной функцией почек. Это связано с опасностью развития нефротоксического действия при всасывании полиэтиленгликоля.

Показания к применению и клиническая эффективность

Можно выделить следующие основные показания для назначения мупицина [3]:

1. Местное лечение первичных инфекций кожи (импетиго, фолликулит, фурункулез, эктима).
2. Местное лечение вторично инфицированных экзем, псориазических поражений, ожогов, ран и язв.

Первичные инфекции кожи обычно вызваны *S. aureus* и *S. pyogenes*. Клиническая эффективность мупицина при лечении импетиго, по данным многочисленных исследователей, составляла 81—100 %. При этом эрадикация возбудителя достигалась у 67—100 % пациентов. Однако в этих исследованиях не учитывался антимикробный эффект, который могла оказывать полиэтиленгликолевая основа мази.

При сравнении эффективности препарата при импетиго обнаружено, что мупицин значительно превосходил полиэтиленгликоль. Клиническая и бактериологическая эффективность мупицина составляла 85—100 и 80—95 %, полиэтиленгликоля — 12—84 и 12—63 %.

Показано, что мупицин превосходит многие антимикробные препараты, используемые местно при лечении импетиго (неомицин, бацитрацин, фузидиевая кислота, полимиксин В, хлортетрацилин). Более того, по данным ряда авторов, мупицин не уступает или даже превосходит по эффективности отдельные пероральные антибиотики — эритромицин, ампициллин, цефалексин. Однако

во многие исследования не включались пациенты с множественными повреждениями мягких тканей из-за опасения низкой комплаентности. Не проводили исследований, которые бы показали эффективность мупицина в сравнении с системными антибиотиками при лечении больных с распространенными и обширными инфицированными повреждениями кожи.

При лечении вторично инфицированных экзем, ожогов, язвенных дефектов и ран также показана эффективность мупицина. По данным одного исследования (30 центров, 1030 больных), мазь мупицина по бактериологическому и клиническому эффектам значительно превосходила полиэтиленгликолевую основу [5]. Элиминация возбудителей достигнута в 87 % (505/583) случаев при применении мупицина и только в 53 % (288/548) — в группе полиэтиленгликоля.

Исследования также показали эффективность мупицина, сравнимую с другими местными и системными антимикробными препаратами при лечении вторичных инфекций кожи.

Эффективность мупицина сравнивали с эффективностью цефалексина при приеме внутрь в рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях. Клиническая эффективность отмечена у 96,1 % пациентов, получавших мупицин, и у 93,1 % пациентов, принимавших цефалексин. Эрадикация возбудителя достигнута у 100 % пациентов в обеих группах [4].

В клиническом исследовании, которое проводили в Украине, под наблюдением находились 33 больных с пиодермией [2]. Возраст пациентов — от 7 до 46 лет. Острая форма пиодермии в виде распространенного импетиго диагностирована у 10 больных, глубоких множественных рецидивирующих фолликулитов волосистой части головы — у 5, поверхностной диффузной стрептодермии голени (пиококковый эпидермит) — у 7. Для лечения больных местно 2 раза в день применяли мазь «Бактробан» (мупицин), оказывающую бактерицидное действие на возбудителей пиодермии. Полное клиническое выздоровление пациентов с импетиго отмечали на 5—6-й день, с сикозом — в течение 2 нед, с фолликулитом волосистой части головы — в течение 9—11 дней; из 7 пациентов с диффузной стрептодермией голени у 3 больных — в течение 14—18 дней, еще у 4 достигнуто улучшение состояния. В группу сравнения вошли 22 больных импетиго и 50 — стафилококковым сикозом. Излечение импетиго в этих случаях достигнуто в течение 8—12 дней, при стафилококковом сикозе отмечено лишь некоторое улучшение состояния больных. На основании результатов наблюдений и данных литературы автор рекомендовал «Бактробан» для широкого применения в дерматологической практике.

По мнению многих авторов, «золотым стандартом» антибактериальной терапии при пиодермиях является использование мупицина, выпускаемого исключительно в лекарственной форме для

местного применения (мазь). Показана не меньшая, а в ряде случаев и большая эффективность мупицина при инфекциях кожи и мягких тканей по сравнению с другими антибиотиками для местного

и системного применения, такими как эритромицин, тетрациклин, фузидиевая кислота, бацитрацин, цефалексин при более благоприятном профиле безопасности мупицина [1].

ВТВН/10/UA/27.05.2009/2249

По материалам научных периодических изданий
подготовила к. мед. н. Марина Мойбенко

Печатается при поддержке компании
«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*— 2005.— Т. 7, № 3
2. Глухенький Б.Т. Лечение пациентов с гнойничковыми заболеваниями кожи мазью Бактробан (Мупицин) // *Укр. мед. часопис.*— 1999.— Т. 4 (12) .— VII/VIII.
3. Инструкция по медицинскому применению мази Бактробан.

4. Bass J.W., Chan D.S., Creamer K.M. et al. Comparison of oral cephalixin, topical mupirocin and topical bacitracin for treatment of impetigo // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 1997.— Vol. 16, N 7.— P. 708—709.

5. Booth J.H., Benrimoj S.I. Mupirocin in the treatment of impetigo // *Int. J. Dermatol.*— 1992.— Vol. 31.— P. 1—9.

6. Sutherland R., Boon R.J., Griffin K.E. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use // *Antimicrob. Agent Chemother.*— 1985.— Vol. 27.— P. 495—498.

УДК 616.517

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ПСОРИКАП» У МОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ОБМЕЖЕНИМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗУ

О.В. Буянова, І.Г. Цігло

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: обмежений псоріаз, місцева терапія, «Псорікап».

Незважаючи на значні досягнення в галузі дерматології псоріаз є найзагадковішою і найскладнішою хворобою у плані лікування. Псоріаз — це хронічна хвороба з частими рецидивами, що уражує шкіру та опорно-руховий апарат, внутрішні органи. Псоріаз залишається актуальною медико-соціальною проблемою не лише у зв'язку з високими показниками захворюваності, а й тому, що призводить до зниження якості життя пацієнтів [5], втрати працездатності, іноді повної інвалідизації, особливо в молодому віці [2, 6]. Науковці вже не одне сторіччя працюють над загадкою етіопатогенезу «троянди диявола», саме так із прадавніх часів називали цю невиліковну недугу. Є численні теорії виникнення псоріазу, та жодна з них не може бути єдинопричиною. Найважливіше місце у розвитку дерматозу відводять так званій генетичній теорії. Мультифакторіальну модель успадкування дерматозу довели багато науковців, однак тип успадкування залишається предметом дискусій. Причому на генетичний компонент припадає 72,7 та 27,3 % — на чинники довкілля. Інфекційна, паразитарна, вірусна, нейрогенна, ендокринно-обмінна теорії — усе це результат наукових досліджень не одного десятиліття. Проте жодна з цих теорій в повному обсязі не розкриває всіх механізмів розвитку псоріазу. Цей дерматоз належить до найпоширеніших — уражує 2—10 % населення земної кулі. Цікаві дані щодо поширення псоріазу в населенні України. За інформацією статистичного управління Міністерства охорони здоров'я, найбільше хворих на псоріаз — у карпатському регіоні, де захворюваність становить 2,1—3,7 %, тоді як у степовій частині країни цей показник дорівнює 0,6—1,2 %. Характерною ознакою псоріазу є гіперпроліферація та неповне диференціювання клітин епідермісу. Потрібно зауважити, що такі симптоми при псоріазі як висипання, особливо на відкритих ділянках шкіри, лущення епідермісу, свербіж негативно впливають на якість життя пацієнтів та погіршують перебіг самої хвороби. Щодо зовнішньої терапії псоріазу, то сьогодні відомо не один десяток препаратів, які використовують у лікуванні, серед них і глюкокортикоїди, і похідні кальципотріолу, і звичайні — 2—5 % саліцилова чи борна мазі, мазі, що містять нафтаган та дьоготь. Жоден із цих засобів не є панацеєю, кожен з них має безліч побічних ефектів та незручностей у використанні.

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих на псоріаз обмежених форм шляхом застосування для місцевої монотерапії препарату вітчиз-

няного виробництва корпорації «Артеріум», клінічне дослідження його ефективності та переносності.

«Псорікап» — крем для зовнішнього застосування, що в 100 г містить 0,2 г діючої речовини цинку піритіонату. У разі зовнішнього застосування препарат пригнічує патологічний ріст клітин поверхневих шарів шкіри, що перебувають у стані патологічної гіперпроліферації, і усуває надмірне лущення. У терапевтичних концентраціях «Псорікап» не пригнічує клітини, які нормально функціонують. Цинку піритіонат у складі крему стабілізує мембрани клітин, нормалізує активність мембранозв'язаних ферментів. В основі молекулярного механізму дії препарату лежить здатність цинку піритіонату індукувати транслокацію і активацію протеїнкінази С. Це забезпечує відповіді на рівні клітин, що опосередковані протеїнкіназою С. Зовнішньо препарат виявляє антибактеріальну та протигрибкову дію проти мікроорганізмів, які містяться як на поверхні, так і в глибоких шарах шкіри. Кремова основа забезпечує гідратувальну (зволожувальну) та пом'якшувальну дію на шкіру, допомагає усунути печіння, свербіж. Крім того, допоміжні речовини, що входять до складу препарату, збільшують ефективність антимікробної дії цинку піритіонату.

Матеріали та методи дослідження

На базі кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету під спостереженням перебували дві групи хворих на обмежений псоріаз. До першої групи увійшло 30 пацієнтів, яким було призначено базову терапію (3 % саліцилову, борну мазь). Другу групу становили 30 хворих на псоріаз, які для зовнішньої терапії використовували крем «Псорікап» 2 рази на добу, місцево протягом 4—6 тиж.

У дослідженні використано індекс PASI (індекс площі ураження та тяжкості псоріазу) як об'єктивний метод оцінки клінічного стану хворих на псоріаз. PASI — загальноприйнятий у світі показник, за допомогою якого визначають вираженість і тяжкість псоріатичного процесу з урахуванням інтенсивності основних симптомів хвороби. Принцип цього методу полягає в поділі тіла на чотири частини: голова, верхні кінцівки, тулуб, нижні кінцівки, частка кожної з яких від загальної поверхні тіла становить відповідно 0,1; 0,2; 0,3; 0,4. Для кожної ділянки визначають параметр «Поширеність»: 0 — шкіра вільна від висипань; 1 — площа висипань становить менш як 10 %; 2 — площа висипань дорівнює 10—29 %; 3 — площа висипань — 30—49 %;

Таблиця 1. Визначення індексу PASI для кожної частини тіла

Частина тіла	Частка	Поширеність	Свербіж	Почервоніння	Лущення	Потовщення	PASI
Голова	0,1	1	2	2	3	2	0,9
Руки	0,2	2	2	3	3	3	4,4
Тулуб	0,3	2	2	3	3	3	6,6
Ноги	0,4	3	2	4	3	3	14,4
Разом							26,3

Таблиця 2. Клінічні результати лікування хворих на псоріаз з використанням базової терапії та поєднаної з «Псорікапом»

Показник	I група (n = 30)	II група (n = 30)
Клінічне одужання	4 (13,3 %)	14 (46,7 %)
Значне поліпшення	14 (46,7 %)	12 (41,7 %)
Поліпшення	9 (30,0 %)	4 (11,6 %)
Без змін	3 (10,0 %)	—
Погіршення	—	—

4 — площа висипань — 50—69 %; 5 — площа висипань — 70—89 %; 6 — уражено понад 90 % шкіри цієї ділянки.

Також визначають параметри симптомів: «Свербіж», «Почервоніння», «Лущення», «Потовщення». Вираженість кожного з них оцінюють за чотирибальною шкалою: 0 — немає симптому, 1 — легкий вияв, 2 — помірний вияв, 3 — виражений вияв, 4 — різко виражений (табл. 1).

PASI для кожної частини тіла обчислювали за формулою:

$$PASI = \text{Частка} \times \text{Поширеність} \times (\text{Свербіж} + \text{Почервоніння} + \text{Лущення} + \text{Потовщення}).$$

Сума показників індексу PASI всіх частин тіла становила сумарний PASI. Індекс може коливатися в межах від 0 до 72,0.

Результати та їхнє обговорення

Середнє значення індексу PASI у хворих на псоріаз — $9,85 \pm 0,88$.

Дослідження проводили до початку та після закінчення лікування.

Хворі обох груп істотно не відрізнялися за віком, тривалістю хвороби, її тяжкістю. Всі пацієнти

призначене лікування перенесли добре, жодного побічного ефекту і ускладнень від прийому «Псорікапу» не спостерігали.

Отже, лікування, призначене хворим обох груп, сприяло регресу висипань. Однак показники результатів терапії в основній і дослідній групах дещо відрізнялися (табл. 2).

Із даних табл. 2 бачимо, що використання при псоріазі лише базисної терапії зумовило клінічне видужання тільки в 13,3 % хворих, тоді як включення в терапію «Псорікапу» дало змогу досягти клінічного одужання майже у половини (46,7 %) пацієнтів. На значне поліпшення вказали 14 хворих (46,7 %) I групи та 12 хворих (41,7 %) II групи, у яких після закінчення курсу терапії регресували практично всі висипання з поодинокими залишковими виявами гіперемії і подекуди інфільтрації. Поліпшення (залишкові гіперемія та інфільтрація) спостерігали у 30,0 % пацієнтів, які приймали лише базисну терапію та у 11,6 % хворих, котрі застосовували «Псорікап». Варто зауважити, що без змін лікування закінчилося у 3 пацієнтів I групи та в жодного з пацієнтів II групи, які використовували «Псорікап».



Рис. 1. Хворий Б., до лікування, PASI = 5,5



Рис. 2. Хворий Б., після лікування, PASI = 1,3



Рис. 3. Хворий К., до лікування, PASI = 4,8



Рис. 4. Хворий К., після лікування, PASI = 1,5

Визначивши рівень індексу поширеності й тяжкості псоріазу (PASI) після курсу лікування з'ясували, що показник зменшився практично в усіх пацієнтів. Відбувалося це переважно завдяки позитивній динаміці таких клінічних симптомів як інфільтрація, почервоніння, свербіж та лущення. Середній рівень показника PASI після лікування у першій групі знизився з $9,85 \pm 0,88$ до $7,55 \pm 0,94$, а у другій групі — до $3,58 \pm 0,38$.

Проілюструємо отримані дані. Хворий Б., 42 роки, діагноз: обмежений псоріаз, використовував

«Псорікап» 2 рази на добу протягом 30 днів (рис. 1, 2). Хворий К., діагноз: обмежений псоріаз, використовував «Псорікап» 2 рази на добу протягом 30 днів (рис. 3, 4).

Висновки

Таким чином, крем для зовнішнього застосування «Псорікап» продемонстрував ефективність у монотерапії при обмежених формах псоріазу, безпечність, навіть у разі тривалого застосування. «Псорікап» є доступним для пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буянова О.В., Гринюк С.М. Нові аспекти імунопатології псоріазу та методи корекції // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 2—3.— С. 39—41.
2. Глухенький Б.Т. Псоріаз // Лікування та діагностика.— 1998.— № 1.— С. 42—50.
3. Иммунопатология и аллергология / Под ред. Р.М. Хайтова.— М., 2001.— 95 с.
4. Коляденко В.Г., Чернишов П.В. Показники якості життя у дерматологічних хворих // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2.— С. 11—14.

5. Коляденко Е.В. Недостатки современных методов лечения псориаза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 4 (11).— С. 25—26.
6. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 2 (16).— С. 3—10.
7. Милус И.Е. Псориаз: иммуноморфологические аспекты патогенеза, обоснование новых тенденций терапии // Журн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 2 (8).— С. 28—30.
8. Abbas A.K., Lichtman A.H. Cellular and molecular immunology.— Philadelphia: Saunders, 2003.— 269 p.
9. Virella G., Dekker M. Medical Immunology.— Marcel Dekker Inc., 1998.— 651 p.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ПСОРИКАП» В МОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА

О.В. Буянова, И.Г. Цедило

Проведено клиническое исследование препарата «Псорикап» у больных с ограниченными формами псориаза. Крем для наружного применения продемонстрировал эффективность в монотерапии, безопасность даже в случае длительного применения. «Псорикап» является доступным для пациентов.

EFFICACY OF PSORICAP IN MONOTHERAPY OF LOCAL FORMS OF PSORIASIS

O.V. Buianova, I.G. Tsidylo

The clinical research of Psoricap was made in patients with local forms of psoriasis. Cream for the topical use showed efficacy of monotherapy and safety. Psoricap is reasonable for patients.

УДК 616-037 + 616.517 + 616.72-002 + 616-0085

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПСОРІАТИЧНОГО АРТРИТУ

О.О. Сизон, О.Ю. Туркевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: псоріатична хвороба, псоріатичний артрит, етіологія, патогенез, серонегативні спондилоартрити.

Псоріатична хвороба (ПХ) — це термін, який найповніше відображає процес, що відбувається з хворим, оскільки шкірні вияви є лише незначною, або «надводною частиною айсберга», за якою приховано: порушення функції внутрішніх органів, обміну речовин, патологія суглобів, розлади низки систем організму. Як відомо, поширеність псоріазу в популяції становить 2—3 % [4, 13]. Відсоток артрити при псоріазі (ПА), за даними різних авторів, коливається від 13 до 47 % [10, 38, 47]. Такий великий діапазон цього показника пояснюється відсутністю загальноприйнятих діагностичних критеріїв ПА, тобто дослідники застосовують для опису одного і того самого патологічного суглобового процесу поняття «псоріатична артропатія», «артропатичний псоріаз», які мають різні клініко-анатомічні вияви (артралгія, артрити, артрози). Для багатьох авторів артралгії не є основою для виділення суглобового синдрому при псоріатичному процесі. Як правило, ПА починається у віці від 20 до 50 років, чоловіки і жінки хворіють однаково часто. Чоловіча стать і молодий вік є передикторами несприятливого перебігу псоріатичного артрити, як і дебют хвороби з суглобового, а не зі шкірного синдрому. При ПА спостерігається збільшення смертності порівняно з популяцією (серед чоловіків — на 59 %, серед жінок — на 65 %) [7, 38]. Головними причинами летального наслідку є метаболічні порушення і викликані ними обструктивні захворювання судин серця і мозку, хронічна ниркова недостатність, як наслідок амілоїдної нефропатії, хвороби системи дихання, злоякісні пухлини, а також ускладнення рекомендованої терапії (шлункові кровотечі, гемоцитопенії, печінкова недостатність).

Такий стан проблеми спонукав проаналізувати і взаємопов'язати зміни основних патогенетичних ланок розвитку ПА, виявлених нами та дослідниками на сучасному рівні.

Паралелізм перебігу шкірного і суглобового синдрому є одним з діагностичних критеріїв ПА. Ця взаємообумовленість виражена одночасним розвитком шкірного і суглобового синдромів у дебюті хвороби, синхронністю загострень цих синдромів, зміною характеру дерматозу в разі виникнення артрити або спондилоартрити (виявляється як поширенішими формами, так і трансформацією обмеженого вульгарного псоріазу в поширений вульгарний чи ексудативний), виникненням тор-

підних форм дерматозу до раніше ефективної терапії, а також зникненням чітко вираженої сезонності загострень псоріазу, що спостерігалася до пошкодження суглобів. Нерідко від самого початку захворювання супроводжується вираженими ексудативними явищами в пошкоджених суглобах, максімальною активністю запалення, швидким прогресуванням, що призводить до стійкої функціональної недостатності опорно-рухового апарату вже протягом перших двох років хвороби. У 40—57 % хворих спостерігається ерозивний артрит і поліартикулярний характер пошкодження (артрит 5 суглобів і більше). Все це призводить до істотного зниження якості життя і ранньої інвалідизації пацієнтів [2, 3, 20].

Отже, псоріатичний артрит — хронічне системне прогресуюче захворювання, що асоціюється з псоріазом, яке характеризується переважною локалізацією патологічного процесу в тканинах опорно-рухового апарату і призводить до розвитку ерозивного артрити, кісткової резорбції, множинних ентезитів і спондилоартрити [3, 7]. ПА притаманні багатогранні загальні й вісцеральні вияви, які інколи виступають на перший план і визначають прогноз хвороби, результати її перебігу. ПА є однією з форм запальних хвороб суглобів і хребта і входить у групу серонегативних спондилоартритів (ССА) [8, 33, 46, 55].

Інтерес до проблем, що стосуються класифікації, оцінки активності й результатів лікування пацієнтів із ССА, що зріс останніми роками, частково пов'язаний із застосуванням нових терапевтичних методик, зокрема біологічних агентів. Питання класифікації особливо важливі для клініцистів, оскільки єдиний підхід сприяє ліпшому розумінню патогенетичних механізмів, допомагає визначити терапевтичну стратегію і прогнозувати відповідь на лікування.

Нині, на думку більшості експертів, до групи ССА слід включати п'ять хвороб: анкілозуючий спондилоартрит, ПА, реактивний артрит, артрит, пов'язаний із запальним захворюванням кишечника (АЗЗК) і недиференційований серонегативний спондилоартрит (НССА) [23, 27, 39, 62]. Особливий інтерес викликає НССА, клінічна картина якого у значній частині пацієнтів представлена окремими ознаками ССА. Беручи до уваги гетерогенність хвороб, що входять до категорії НССА, і недостатне

вивчення цієї проблеми, Wollenhaupt і співавтори [37, 64] припустили, що вказана група може відображати:

- 1) ранню стадію відомої хвороби, яка надалі розвинеться і стане «диференційованою»;
- 2) абортивну форму (*forme fruste*) якоїсь хвороби з групи ССА;
- 3) перехресний (*overlap*) синдром, який об'єднує ознаки двох хвороб і більше;
- 4) невідому «нову» хворобу, що може бути описана і класифікована в майбутньому.

На думку цих авторів, термін «НССА» слід розглядати лише як тимчасовий робочий діагноз, що вимагає ретельного клінічного обстеження і спостереження пацієнта. Потреба в частих змінах діагнозу відпадає. Проте на практиці встановити остаточний діагноз інколи надзвичайно складно. Нерідко для цього потрібно багато років спостережень. На думку інших авторів, такий підхід породжує несприятливі тенденції до спрощення діагностичних завдань і, власне, дозволяє клініцистам обмежитися лише визначенням належності хвороби до групи ССА [1, 50, 62].

Деякі вчені виділяють так званий латентний псоріаз, в поняття якого включають природжену схильність до розвитку дерматозу з відповідними особливостями метаболізму, структурними і функціональними змінами загального покриву, проте без видимих шкірних виявів ПХ. Цю форму псоріазу можна констатувати зазвичай у сім'ях хворих на псоріаз, а також у їхніх родичів. Однак діагностування ПХ у разі первинної наявності відповідної шкірної симптоматики, а тим паче латентного псоріазу чи ПА, має бути достатньо аргументованим, особливо в дітей. Ми спостерігали зміни біохімічного аналізу крові (у 84 % рівень β -ліпопротеїдів, серомукоїдів менший за нижню межу норми), в 47 % випадків були скарги на переміжний суглобовий біль у дітей, чії батьки хворі на псоріаз. Протягом 15 років псоріатичний процес розвинувся лише в 3 % пацієнтів. Тому, на нашу думку, діагноз НССА в осіб із псоріатичною хворобою є доцільним і виправданим (навіть з етичних міркувань) у тому випадку, коли розвиток ПА передреє шкірному синдрому або симптоматика суглобового синдрому повністю не вкладається у критерії визначення ПА, тим паче, що немає його вірогідно специфічних рентгенологічних ознак, особливо на ранніх стадіях розвитку. Окрім того, за умов повільного прогресування суглобового процесу рекомендуємо якомога триваліше спостереження за такими пацієнтами, особливо молодшого віку, із застосуванням синдромомодифікувальних препаратів (нестероїдних протизапальних, зокрема ЦОГ-2-селективних; глюкокортикоїдів для місцевого введення; різних еферентних методів), не використовуючи хворобомодифікувальних засобів або базових препаратів (сульфаніламідних (сульфасалазин), антиметаболітів (метотрексат), золота). Невиправдана супресивна терапія у разі легких недиференційованих суглобових процесів у подальшому призводить до швидкого прогресування артропатій, зникнення

відповіді на призначене лікування, появи перехресного синдрому, тривалої недиференційованості патологічного суглобового процесу. Крім цього, слід пам'ятати, що в лікуванні пацієнтів із ПХ, на відміну від ревматоїдного артриту і групи ССА, позитивно впливаючи базовими препаратами на суглобовий процес, ми не завжди досягаємо стабілізації шкірного процесу, а інколи, навпаки, спровокуємо його. Попри це, в низці випадків діагноз НССА може залишитися неуточненим довгий час, що було підтверджено проспективними дослідженнями [20, 30, 50].

Спектр НССА надзвичайно широкий. Найбільш значущі для діагностики ПА є SEA-синдром та перехресні або поєднані форми ССА. До критеріїв SEA-синдрому, який вперше описано у 80-х роках ХХ сторіччя належать: вік до 17 років, серонегативність за ревматоїдним фактором («S»), ентезопатія («E») і артрит/артропатія («A») [28, 59]. З урахуванням високої частоти ентезопатій, властивої спондилоартритам дитячого віку, можна вважати цей синдром початком будь-якого з ССА, зокрема і ПА. І хоча подальший перебіг хвороби дуже різноманітний, спостереження за такими пацієнтами свідчить, що більше, ніж у половини з них з часом розвивається яка-небудь форма ССА. Причому еволюція у бік ССА вірогідно асоційована з носійством HLA-B27, артритом, початком хвороби після 5-річного віку дитини [48, 57].

Уперше увагу на перехресні або поєднані форми спондилоартритів звернули ще в 60-х роках ХХ сторіччя. Wright, Reed та інші автори описували пацієнтів, що мають риси одночасно ПА і реактивний артрит [8, 36, 45]. Ураження шкіри нагадувало клінічно й гістологічно кератодермію та пустульозний псоріаз, а дистрофічне пошкодження нігтів, властиве синдрому Рейтера, неможливо було відрізнити від псоріатичної оніхопатії. При обох хворобах зустрічаються сакроілеїт, паравертебральна осифікація, асиметричний олігоартрит, дактиліт і ентезопатії.

Доречно припустити, що в основі клінічних перехресних ССА лежить взаємодія імуногенетичних механізмів [65]. Поза сумнівом, ключовий чинник схильності до спондилоартритів пов'язаний з HLA-B27. Він є загальною і головною патогенетичною ланкою всіх ССА і при поєднаних формах виявляється з високою частотою — 60—92 % [29]. Проте не тільки HLA-B27, а й інші антигени гістосумісності можуть доволі часто виявлятися при спондилоартритах. Наприклад, В13, В17, Сw6 виявляються на тлі ПХ, тоді як В39 асоційований з периферичним артритом при псоріазі, а В38 — з центральним пошкодженням; HLA-Bw60, Bw62 — з хронічним АЗЗК [6, 8, 16]. При НССА Duquesnoy, Cosin і співавтори виявляли підвищену частоту Сw1 і Сw2 [35], а Kidd і співавтори описували сім'ї, кілька членів якої мали «недиференційований» HLA B27-негативний спондилоартрит і були носіями HLA-B7-антигену. Цей антиген є членом так званої В7-CREG-групи, яка включає В7, В22, В27, В40, В42/13. На думку деяких авторів, можна припустити, що багато HLA

B27-негативних пацієнтів із серонегативними артритями можуть бути носіями одного або кількох з цих перехресних антигенів, що реагують з HLA B27 [49]. Оскільки B7-CREG-група має спільний епітоп, то, ймовірно, саме він, а не специфічний алель може бути детермінантою групи ССА, в яку входить і псоріатичний. Отже, дослідження демонструють, що :

- різноманітні HLA-локуси відповідальні за різні вияви хвороби;
- у патогенетичний процес при HLA-B27 ССА та НССА залучається більше ніж один генетичний чинник;
- лише шкірний псоріатичний процес пов'язується з носійством HLA-B17;
- при псоріатичній хворобі спондилоартрит розвивається в осіб, які є носіями HLA-B13-B27, HLA-B7-B17, HLA-B17-B27;
- відсутність у пацієнтів з ПХ носійства антигенів гістосумісності HLA-B7, B13, B27 пояснює розвиток псоріазу без спондилоартриту;
- за дефіциту Т-лімфоцитів в організмі людей спостерігаються HLA-A1; B13, B17; Cw2.

Таким чином, дослідження вказують, що в патогенетичний процес при спондилоартритах залучається більше ніж один генетичний чинник і що різноманітні HLA-локуси відповідальні за різні вияви групи НССА, розвиток поєднаних чи перехресних форм, дебют ПА з суглобового синдрому, а не зі шкірного, необов'язковий сакроілеїт у генезі розвитку ПА, АЗЗК, реактивний артрит. Конкретні механізми реалізації генетичної схильності й участі тригерних механізмів дотепер, на нашу думку, представлені у вигляді гіпотез, а не достовірних знань.

Псоріаз і ПА мають багато спільного з синдромом SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) — симптомокомплексу, що включає асептичний артрит з частим пошкодженням суглобів передньої частини грудної клітки, різноманітні шкірні вияви, ураження кісткової тканини за типом асептичного остеоітеліту. Дотепер спірним залишається питання про належність до групи ССА вказаного синдрому [32, 42, 53]. На користь належності цієї хвороби до групи ССА свідчить підвищена частота HLA-B27 (30—40 %), сакроілеїт, пошкодження хребта з формуванням синдесмофітів і осифікатів, тенденція до сімейного накопичення випадків цього синдрому [3, 8, 40]. Тому доречно розглядати SAPHO як різновид НССА, поєднаний з ПХ та ПА. Висловлено також думку, що ПА є своєрідною «бракуючою ланкою», що поєднує синдром SAPHO і спондилоартрити [34]. Описано сімейні випадки захворювання, які виявлялися псоріазом або долонно-підшовним пустульозом, ураженням грудинно-ключичних з'єднань, сакроілеїтом і спондилітом. Своєю чергою відоме поєднання псоріазу з АЗЗК — хворобою Крона і неспецифічним виразковим колітом [32, 34]. У таких пацієнтів виявлялися клінічні й гістологічні ознаки АЗЗК, пустульозний псоріаз, ураження суглобів передньої частини грудної клітки і хребта, мультифокальний остео-

мієліт («ентеропатичний синдром SAPHO» [42]). Це, підтверджує гіпотезу «осі кишечника — синовія», згідно з якою в основі ентропатичного пошкодження суглобів лежать ті самі імунopatологічні процеси, що і в кишковій стінці, з якої мікробні антигени та активовані ними лейкоцити можуть переноситися під дією молекул адгезії (7-інтегрину і VAP-1) в порожнину суглоба і викликати його запалення [61]. Медіаторами цієї імунної відповіді є інтерлейкін-10, -15, фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) та інші прозапальні цитокини. Не випадково пошкодження кишечника при спондилоартритах давно привертає увагу дослідників. За даними Jaisop, запалення периферичних суглобів і кишечника гістологічно і патогенетично схожі [26]. Одним з доказів цього є успішність антицитокінової терапії як при ПА, так і при хворобі Крона [26]. Подібність патологічного процесу в стінці кишечника, синовії та шкірі можна пояснити спільністю їхнього мезодермального походження.

Привертають увагу й дані про виявлення ознак псоріатичного процесу як атипової позакишкової форми целіакії і, навпаки, реєстрування сегментарного морфологічного ураження слизового шару тонкої кишки з компенсаторними можливостями його неушкоджених ділянок при ПХ. За ферментативною теорією розвитку, при целіакії спостерігається недостатність кишкового ферменту, який у нормі розщеплює глютен, що призводить до накопичення недоокиснених токсичних продуктів метаболізму, що уражують слизовий шар тонкої кишки, зумовлюючи її атрофію. За рецепторною теорією при целіакії простежується природжене порушення чутливості рецепторів, епітеліоцитів до глютену; за вірусною теорією порушення перетравлення глютену та атрофія слизового шару тонкої кишки зумовлені негативним впливом вірусів на її клітини. На сучасному етапі у хворих на целіакію, як і при псоріазі, найбільше визнання має автоімунна генетично зумовлена природа хвороби. На її початку глютен зв'язується зі специфічними рецепторами епітеліоцитів, детермінованими системою HLA з подальшим підвищенням продукції цитокинів та запуском автоімунного механізму, результатом якого є продукція автоантитіл до тканинної трансглютамінази, антиретрикулінових та антиендомізіальних автоантитіл. Це спричинює ушкодження глікокаліксу та щіткової облямівки еритроцитів мембранними ферментами (лактоза, сахароза, мальтоза). Унаслідок порушення всмоктувальної та травної функції кишечника в загальний кровотік потрапляє багато нерозщеплених білків з антигенними властивостями та недоокиснені продукти метаболізму. Вони не тільки створюють значне навантаження для організму, а й істотно впливають на систему імунітету, призводячи до формування патологічних станів зі значним алергійним компонентом [9, 15, 18]. Крім того, зміна складу нормальної мікрофлори нижніх відділів тонкої і товстої кишки спричинює порушення метаболізму жирних кислот, холестерину, жовчних кислот, зниження синтезу вітамінів групи В та К, підвищеного всмоктування токсичних

речовин із товстої кишки. Внаслідок дефіциту мікроелементів (кальцію, фосфору, цинку) та вітаміну D у хворих розвивається остеопенія і остеопороз.

Одним із найпоширеніших позакишкових виявів целіакії вважається герпетиформний дерматит Дюринга та ПХ. Привертає увагу те, що, за даними літератури, від застосування хворобомодифікувальних препаратів ефект задовільний, зокрема сульфаніламідних (сульфасалазин у лікуванні власне ПА (периферичної форми) та дапсону — при дерматиті Дюринга), а стрептоміцин, бісептол, навпаки, спровоковують загострення шкірного процесу. Це є опосередкованим додатковим підтвердженням спільності походження дерматозів та невід'ємної ролі целіакії у їхньому розвитку, а лікування дапсоном при дерматозі Дюринга та ПА — патогенетичним.

На нашу думку, підозра на целіакію може слугувати діагностичним маркером розвитку шкірного чи суглобового синдромів ПХ, як взаємообумовленого генетично детермінованого реактивного процесу. «Золотим стандартом» діагностики целіакії вважається гістологічний аналіз біоптатів слизового шару тонкої кишки (ФГДС з біопсією). Доказова медицина висуває певні вимоги до встановлення діагнозу з максимальним використанням точних, швидких, неінвазивних, сучасних методів дослідження. Тому одночасне визначення кількох специфічних серологічних біомаркерів (концентрації антигліадинових антитіл, антитіл до компонентів сполучної тканини — ендомізію і тканинної трансглютамінази) глютеносної еритропатії дає змогу уникнути ентеробіопсії для верифікації діагнозу целіакії [15] як пускового механізму розвитку ПХ загалом.

Аналіз метаболічних порушень при псоріазі за контрольним профілем біохімічних тестів крові показав, що при ексудативному, артропатичному псоріазі, псоріатичній еритродермії не менше ніж у 80 % випадків виявляється запальний біохімічний сироватковий синдром. Синдроми гепатоцитолізу і гепатоцелюлярної недостатності, як свідчать результати клініко-біохімічних тестів сироватки крові, виявляються більш ніж у 10 % пацієнтів тільки при псоріатичній еритродермії, а холецистобілярний — лише при артропатичному псоріазі. У вогнищах ураження підвищений рівень загального і вільного холестерину, знижена його етерифікація, накопичення ліпопротеїдів низької щільності в клітинах епідермісу, за винятком рогових, а також у дермі, навколо кровоносних судин. Значне накопичення ліпідів відбувається і в незміненій на вигляд шкірі. Навіть у тих випадках, коли рівень холестерину в сироватці крові залишався в межах норми. Індекс фосфоліпідів/холестерин вказував на відносну гіперхолестеринемію [13]. Порушення ліпідного обміну може бути одним з чинників негативного впливу на стан мікроциркуляції, на патогенетичну роль змін якої вказували багато авторів. Виявлено вірогідні зв'язки між вмістом загальних ліпідів, холестерину і перебігом шкірного та суглобового процесів у хворих на псоріаз старечого віку, зокрема за тривалістю періоду загострень, скорочення ремісій, а також торпідністю клінічних симптомів

[14, 17]. Вираженість вказаних біохімічних змін залежить від генетично детермінованої компенсаторної здатності печінки, супутніх хвороб. Тому автори наводять інколи доволі суперечливі дані щодо порушень функціональної здатності гепатобілярної системи. Це своєю чергою ще раз переконує в належності псоріатичної хвороби до групи колагенозів, тісному зв'язку комплексу шкіра — печінка — шкіра та потребі застосування лікувально-профілактичних заходів з метою нормалізації дезінтоксикаційної функції гепатобілярної системи, особливо в осіб-носіїв антигенів гістіосумісності HLA-B8, що відповідає за підвищений ризик розвитку хронічного гепатиту [40].

Віддзеркаленням недосконалості уявлень про природу ССА є часті дебати між «ламперсами» (to lump, англ. — поглинати), котрі розглядають, зокрема, псоріаз та ПА як одну хворобу з різними виявами і варіантами перебігу, та «сплітерсами» (to split, англ. — розщеплювати), що схиляються до розгляду цих хвороб як самостійних нозологічних форм [54]. Обидві точки зору мають і прихильників, і опонентів. Тому актуальним у процесі розвитку цього вчення є формулювання нових патогенетичних концепцій, вдосконалення і уніфікація підходів до діагностики ПА як різновиду ССА, а також описання його форм і субтипів.

Зазначене вище є підтвердженням спорідненості симптомів та синдромів хвороб групи ССА. І лише в разі тривалого спостереження та обстеження можна встановити остаточний діагноз, використовуючи НССА як робочий, до появи вірогідних ознак хвороби. Отже, схиляємося до думки, що ПА слід діагностувати лише за наявності шкірних виявів псоріатичного процесу в анамнезі чи на момент обстеження, а в основі розвитку суглобового синдрому лежить патологічна реактивність організму на невідомий сьогодні чинник. Оскільки хворі на псоріаз — носії кількох перехресних антигенів, що реагують з HLA B27, то відповідно спектр провокуючих чинників теж більший. Імовірно, що пусковим механізмом розвитку ПХ чи ПА можуть бути інфекції вірусного походження, особливо герпес-, ентеро-, «повільні» віруси та бактеріального походження, оскільки в численних роботах, присвячених ролі імунних порушень у патогенезі псоріазу, переважно виявлено зміни Th₁-клітинної ланки [19, 21, 22], особливо виражені в осіб з ПА. Крім того, неодноразово було підтверджено виражений кореляційний зв'язок між ПА й пустульозною, екзематозною формами ПХ, які нерідко виникають після інфекційного ураження [10, 21]. За останніми даними Уїлсон (2007), клітини Th₂ стимулюють гуморальний імунітет і потрібні для боротьби з паразитарними інфекціями. Аналіз псоріатичних бляшок на наявність цитокінів виявив теж переважання профілю Th₁-типу над Th₂ і наявність ІФН- γ , ФНП- α та ІЛ-2 (проте не ІЛ-4, ІЛ-5 або ІЛ-10) [12]. Це пояснює факт, що хвороби Th₂, зокрема атопічний дерматит, виявляють у пацієнтів із псоріазом доволі рідко. Тому певний час псоріаз був відомий як «хвороба Th₁».

Пшкоджені псоріатичним процесом ділянки характеризуються такими гістологічними ознаками: епідермальною гіперплазією, підвищеною циркуляцією крові у шкірі, суглобовій синовії та інфільтрацією лімфоцитами. Окрім того, за матеріалами доповідей Г.Н. Дранника та Гриффітса (2007), спостерігається інфільтрація дерми, епідермісу та синовіальної оболонки Т-клітинами в поєднанні з підвищеною кількістю дендритних клітин (DCs-dendritic cells), макрофагів. Дослідники підтверджують головну роль дендритних (DCs) і Т-клітин у виникненні та підтримці «замкнутого кола» розвитку псоріатичного процесу, який є нескінченним через постійну активацію імунних клітин [12]. Дендритні клітини (DCs) є антиген-презентуючими (APCs — antigen-presenting cells). Вважається, що вони формують частину кишкової та шкірної імунної системи. Їхня основна функція полягає у процесуванні й представленні антигенів, продукуванні цитокінів. У псоріатичних вогнищах підвищена кількість певних підтипів DCs (плазматичних DCs, CD11c⁺ DCs і запальних епідермальних DCs), котрі сильніше стимулюють проліферацію Т-клітин, ніж DCs шкіри чи синовії здорових осіб. Крім того, відомо, що цитокіни, які виділяють DCs (наприклад, ФНП- α , ІФН- α , ІЛ-12, ІЛ-23 і ІЛ-15), є важливими чинниками розвитку псоріатичних змін [12].

Отже, псоріатична артропатія — це неінфекційне захворювання, в основі якого лежить патологічна реактивність організму хворих, про що свідчать такі факти: відсутність бактеремії; частота супутньої інфекції (верхніх дихальних шляхів, уrogenітальної та інших) однакова як у загальній популяції, так і серед хворих на ПХ; санація хронічних вогнищ інфекції лише в частини хворих дає тимчасове поліпшення; застосування антибіотиків неістотно впливає на перебіг ПА [4].

Останніми десятиріччями розглядають концепцію, що продукти руйнування мікробних клітин, зокрема оболонок стрептококів та інших грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, кишкової палочки, входять як антиген у циркулюючі імунні комплекси, що індукують артрит, зокрема псоріатичний, за типом феномена Артюса.

На думку Р. Berlanda (1973) антигенні компоненти мікробних клітин, які входять до складу циркулюючих імунних комплексів, можуть довго зберігатися в макрофагах слабо васкуляризованих ділянок суглоба (зв'язки, хрящі), стимулюючи, особливо в генетично зумовлених організмах, реактивну запальну реакцію та хронізацію хвороби.

Так само можуть поводитися і «повільні віруси», що пенетрують у клітину і, як латентна інфекція, довго персистують там. Вбудовуючись своїм геном у ДНК-клітини, віруси здатні стимулювати синтез нових, але антигенних білків, що призводить до змін структур, антигенності компонентів синовіальної клітини і суглобового хряща (колагену гіалуронової кислоти), а в подальшому є стимулом для реактивної відповіді.

Отже, в розвитку псоріатичного артриту інфекція набуває значення лише первинного накопиченого

пускового механізму, в процесі реалізації якого відбувається дисемінація антитіл до будь-якого мікробного фактора. У разі відхиленя в механізмі регуляції імунної відповіді на дію стресових чинників патологічний процес розвивається як місцева алергічна реакція. Надалі за генетичної схильності до ПА розпочинається складна ланцюгова реакція, проте уже не на первинний бактерійний чи вірусний алерген, а на автоалергени, зокрема й тканинні антигени.

Помічено, що порушення Т-клітинного імунітету у хворих з ПА виявляється зростанням спонтанної бластотрансформації і пригніченням функції неспецифічних Т-супресорів. Тому закономірною є концепція, яка вказує на руйнівну дію вірусів на Т-супресори і зумовлює розвиток сенсибілізації, збільшення антитіл та утворення імунних комплексів [4].

Формування різних типів імунної відповіді (від повної толерантності до хронічної чи гострої анафілактичної реакції) контролюється Іг-генами (Immune response genes) Т-лімфоцитів, які зчеплені з головним локусом системи гістісумісності людини HLA (human leukocyte antigens) — системи, представленої на лейкоцитах периферичної крові. Згідно з принципом класифікації ПХ за Т.І. Шевченком та В.Г. Шлоповим (2001), який ґрунтується на кількісній морфологічній ідентифікації форми імунного запалення, індукованого імунними комплексами, та зумовлює розвиток шкірної чи висцеральної патології, розрізняють чотири типи імунноморфологічних змін, які відповідають різним формам ПХ, зокрема:

1. Гостре імунне запалення (реакція гіперчутливості негайного типу з переважанням альтеративних та судинно-ексудативних змін).

2. Підгостре імунне запалення (поєднання реакцій гіперчутливості негайного і сповільненого типів з домінуванням судинно-ексудативних та продуктивних змін).

3. Хронічне імунне запалення (реакція гіперчутливості сповільненого типу з переважанням у морфологічній картині продуктивних і склеротичних змін).

4. Автоімунізація (різке порушення антигенспецифічної взаємодії імункомпетентних клітин з клітинами й міжклітинними структурами різних органів і тканин з розвитком дистрофічних та атрофічних процесів).

Відповідно псоріатична еритродермія чи арталгічна форма ПА розвиваються за першим типом, коли застосування кортикостероїдних препаратів виправдане. У разі антигенної спорідненості вірусу з Т-хелперами інфекція може довго персистувати як латентна (2-й чи 3-й типи). Внаслідок антигенної мімікрії геном вірусу вбудовується в епісом ДНК клітини і, впливаючи на ферментну систему клітинної секреції, змінює антигенність компонентів синовіальної тканини, суглобового хряща з утворенням автоантигенів. У подальшому патологічний процес розвивається як хвороба імунних комплексів або набуває автоімунного характеру (псоріатичний артрит — 4-й тип), коли застосування супресивної терапії, зокрема й кортикостероїдної, патогенетично не виправдане.

Значення імунних порушень знаходить відображення в гіперпродукції циркулюючих імунних комплексів, що містять IgA, поліклональній гамопатії, CD8⁺T-лімфоцитів в уражених сухожиллях. Як доказ значення імунних порушень у реалізації псоріатичного синовіту є виявлення фіксованих імуноглобулінів і комплементу в зовнішньому шарі синовіальної оболонки, інфільтрація синовії CD4⁺T-лімфоцитами та іншими імунокомпетентними клітинами, високий рівень прозапальних цитокінів у синовіальній рідині та оболонці, ефективність селективних імуноактивних препаратів і біологічних агентів [4, 58, 65]. Крім того, відбувається стимуляція проліферації кератиноцитів T-лімфоцитами, виділених з пошкодженої синовіальної оболонки хворих ПА, а також ідентичність T-клітинного рецептора CD8⁺T-лімфоцитів при синовіті й шкірному патологічному псоріатичному процесі, що демонструє взаємозв'язок шкірного і суглобового синдромів ПХ і нозологічну самостійність останнього.

Потрібно мати на увазі, що симптоматику ураження сухожильно-зв'язкового апарату на сьогодні більшість дослідників вважають початковою при розвитку ПА, тобто артропатію при ПХ розглядають з позицій генералізованої ентезопатії [20, 51]. Це виправдує встановлення арталгічної форми ПА, коли суглобовий синдром виявляється лише больовим синдромом, без рентгенологічних змін. Далі запальний процес переходить на синовіальну оболонку суглобів, із якими пов'язані пошкодження сухожильно-зв'язкового апарату з розвитком власне псоріатичного артриту.

У патогенезі багатьох імунозалежних хвороб вагому роль відіграють антитіла до ДНК, які вперше було виявлено в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) [5, 43, 44, 60]. Зазвичай анти-ДНК антитіла поділяють на дві молекулярні форми: анти-нДНК (антитіла до нативної тобто дволанцюгової ДНК) та анти-дДНК (антитіла до денатурованої тобто одноланцюгової ДНК). Вони можуть бути як класу IgM, так і будь-якого з підкласів IgG-антитіл [31, 41, 63]. Підвищений рівень анти-ДНК антитіл порівняно зі здоровими донорами характерний і для шкірних форм псоріазу, ПА [11].

З представлених дослідниками даних [19, 52] щодо вмісту ДНК-тропних речовин у сироватці крові хворих цікавим є те, що підвищення концентрації анти-ДНК антитіл характерне не лише для СЧВ — в 4 рази, а й для ПА — в 5 разів порівняно з контрольною групою клінічно здорових донорів. Вміст антитіл до дДНК при СЧВ в 4,6 разу перевищував показники контролю, а у хворих ПА — в 3,7 разу. Деяко нижчими були концентрації анти-ДНК у пацієнтів зі шкірними формами псоріазу. Останнім часом стали відомі дані про здатність анти-ДНК антитіл проникати до ядра клітини та індукувати в деяких випадках її апоптоз [18]. Незважаючи на те, що роль анти-ДНК антитіл у пошкодженні тканин не завжди доведена, їх вважають надійними маркерами хвороб, оскільки часто виявляються заздалегідь до розвитку імунопатологічного процесу [24, 25].

Тому, на нашу думку, через вірогідне збільшення вмісту ДНК-тропних речовин у сироватці крові хворих на псоріаз, а тим паче ПА, доцільно визначати вказані показники як ранні маркери розвитку імунопатологічного процесу, диференційної діагностики та оцінки ефективності лікування.

Механізм імунологічних зсувів при ПА ще в 1961 році вдало пояснив з позиції адаптаційної теорії Г. Сельє. Будь-який подразник (інфекційний, травма, неадекватна терапія, різка зміна температури) викликає однакою реакцію, яка носить захисний або адаптаційний характер. При ПХ така реакція стає патологічною внаслідок порушення співвідношення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Дослідники спостерігали порушення сезонних біоритмів секреції сумарних 17-ОКС, зниження рівня дегідроепандростерону, кортизолу і як наслідок — збільшення кортизону. Ще за даними L. Kelly, T. Dobson (1973), окрім глюкокортикоїдів, на імунологічну реактивність суттєво впливають і стероїдні гормони. Розвиваючи концепцію Г.М. Беляєва, П.П. Рижка (2005), припускаємо, що власне взаємозв'язок дисфункції ендокринної системи та пов'язане з нею порушення процесів імуногенезу створює сприятливе тло для запуску імунопатологічної реакції на чинники зовнішнього чи внутрішнього впливу. А власне, за те, яким шляхом розвиватиметься псоріатичний процес — як шкірний синдром чи суглобовий або шкірно-суглобовий, відповідає HLA-система кожного індивідуума. Це пояснює варіабельність перебігу ПХ та ПА залежно від території проживання, кліматичних умов, расової належності, генетичної детермінованості, зокрема й до супутніх хвороб, які тією чи іншою мірою впливатимуть на появу, розвиток патологічного процесу або терапію, конституційних особливостей ендокринної системи та імунологічної реактивності.

Останніми роками ідентифіковано новий підтип T-хелперів — Th₁₇. У псоріатичних ураженнях є різні популяції клітин Th₁ і Th₁₇ [12]. Клітини Th₁₇ вперше виявлені завдяки секретованим ними IL-17, IL-22 і стали асоціюватися з розвитком автоімунного процесу. Можливо, що власне Th₁₇ відіграє ключову роль у розвитку ПХ, зокрема й ПА, і стане новим напрямом досліджень, методів терапії при цій хворобі як асоційованого автоімунного патологічного процесу, а не лише патологічної імунної реакції організму. Тому вкрай важлива рання діагностика ПА чи можливості його розвитку, щоб вчасно і правильно вплинути на розвиток складного ланцюгового автоімунного процесу, що, особливо при ПА, призводить до патологічної реакції організму на власні тканини. Доведено, що остеоліз на сьогодні є достатньо високоспецифічною ознакою розвитку ПА. Останніми роками доволі часто, зокрема в молодих осіб, остеоліз передує шкірному патологічному процесу. Оскільки за канонами медицини лікування має бути етіопатогенетичним та індивідуальним, пацієнтам із ПА не можна на тривалий час призначати симптоматичну терапію. Слід враховувати й те, що у людей з генетичною схиль-

ністю до ПХ, хворих на псоріаз, ПА у разі застосування деяких препаратів (навіть з метою корекції супутніх змін) — бісептолу, камполону, γ -глобуліну, гемотрансфузій, біциліну — можлива трансформація хвороби з легких типових форм в атипові, з доброякісного перебігу — в злоякісний, з розвитком таких імунопатологічних процесів як амілоїдоз, цироз.

Отже, відповідно до положення про позитивну ізоморфну реакцію при ПХ, первинним місцем розвитку ПА можуть слугувати зв'язки як найбільш травмовані суглобові компоненти, з подальшою осифікацією їх. Припускаємо, що активовані Т-клітини синтезують цитокіни, які, з одного боку, відіграють важливу роль в ініціюванні запалення, підтримуючи складну ланцюгову реакцію імунної відповіді організму, а з іншого — регулюють функціональну активність остеобластів. Вважаємо, що власне хронічний патологічний імунний суглобовий процес індукуює розвиток вторинного остеопорозу, який є критерієм вираженості остеопенії та однією з перших рентгенологічних ознак ПА. Це підтвердили Ю.В. Семиряд, В.Г. Радіонов, виявивши у 95 % хворих на псоріаз за допомогою комп'ютерної рентгеноостеоденситометрії остеопенічні зміни різного ступеня. Заслуговує на увагу уявлення про ПА як патологію кальцієвого гомеостазу і кальційрегулювальної гормональної системи [7, 17]. На системні порушення кальцієвого обміну (гіпокальціємія, перерозподіл кальцію) і його регуляції (підвищення паратиреоїдного гормону, зниження кальцитоніну) вказували багато дослідників, що дало підстави назвати ПА «псоріатичною остеоартропатією», наголошуючи на вирішальному значенні змін у кістковій тканині, принаймні на ранніх стадіях хвороби. Окрім того, порушенню кальцієвого метаболізму сприяє зниження його абсорбції при патологічних станах тонкого відділу кишечника (можливо, й целиакії). Оскільки іони кальцію виконують роль медіаторів клітинних рецепторів, через які здійснюється нервова і гуморальна регуляція, то закономірним є порушення численних функцій, що регулюються кальцієвим механізмом. Під час використання розподілу міченого технецію в організмі хворих на ПА встановлено не

тільки артрит, остеопатію суглобових і позасуглобових поверхонь, а й кальцифікацію м'яких тканин, що підтверджує системні порушення кальцієвого обміну. І тому, з цієї точки зору, ПА — це реактивний процес щодо пошкоджених ентазисів, оскільки вторинно в патологічний запальний процес втягується синовіальна оболонка, а тривала проліферація періостальних клітин призводить до кісткової деструкції, остеолізу. А ентезити своєю чергою розглядають як початкову стадію складної патологічної імунної відповіді, що залежно від взаємодії внутрішніх (генетичних, ендокринних) та зовнішніх чинників (у тому числі й адекватної терапії) призводить до розвитку замкненого кола аутоімунного процесу.

Висновки

Псоріатичний артрит — самостійна нозологічна форма запального захворювання суглобів у осіб з ПХ. У більшості випадків ураження суглобів виникає одночасно із псоріазом, але іноді передує шкірним проявам у вигляді різних варіантів НССА (ізоляваного дактиліту [56], SEA-синдрому, перехресних форм). Паралелізм перебігу шкірного і суглобового синдрому є одним з діагностичних критеріїв ПА. У розвитку ПА беруть участь багато чинників — генетичні, імунологічні, ендокринні та фактори довкілля, а його патогенетичною основою є активація клітинного імунітету в осіб з природженою схильністю. Хоча причина псоріазу і ПА невідома, є докази, що запальну відповідь первинно ініціюють активовані Т-клітини епідермісу і дерми, а також сухожильно-зв'язкового апарату, синовіальної оболонки, які мають внаслідок ембріогенезу подібні антигени гістіосумісності. Це дає підстави розглядати початкову стадію ПА як місцеву патологічну імунну реакцію [15], а профіль прозапальних цитокінів при ПА — як захворювання Th₁-типу. У подальшому патологічний процес розвивається як хвороба імунних комплексів або набуває аутоімунного характеру. Тому надзвичайно важливо диференційна діагностика ПА, особливо рання, з метою призначення таких препаратів, які активно впливали б передусім на основні взаємозв'язані синдроми псоріатичної хвороби — суглобовий і шкірний.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агабабова Э.Р., Гусева И.А., Гогзенко А.А. и др. Анкилозирующий спондилоартрит и другие серонегативные спондилоартропатии: современное состояние проблемы и вопросы классификации // *Клин. ревматол.* — 1997. — № 1. — С 17—25.
2. Багокин В.В. Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. — М., 2001. — С. 82—90.
3. Багокин В.В. Псоріатический артрит: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 2003. — 38 с.
4. Бардахивская К.И., Гурина Н.М., Николаев В.Г. Спектр ДНК-тропных веществ у больных с иммунозависимыми заболеваниями. *Ревматология.* — М., 2006. — Т. 8, № 2. — С. 23.

5. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псоріаз. Псоріатическая артропатия. — 3-е изд., доп. — М.: Медпресс-информ, 2005. — 272 с.
6. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псоріазе и методы его лечения // *Рус. мед. журн.* — 1998. — Т. 6, № 20 (80). — С. 1318—1323.
7. Галникіна С.О., Вакіряк Н.П. Псоріатичний артрит // *Дерматология. Косметология. Сексопатология.* — 2004. — 3—4 (7). — С. 144—154.
8. Гогзенко А.А. Особенности клиники и течения сочетанных форм серонегативных спондилоартритов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 1997. — 19 с.
9. Губська О.Ю. та ін. Функціональний стан підшлункової залози у хворих на целиакію // *Сучасна гастроентеролог.* — 2006. — № 5 (31). — С. 8—10.

10. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз, или псориазическая болезнь. Ч. 1.— Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1992.— 170 с.
11. Король В.Н., Коляденко В.Г., Снежкова Е.А. и др. Перспективы использования ДНК-содержащих адсорбентов для экстракорпоральной перфузии больных псориазом // VIII Всероссийский съезд дерматовенерологов: Тезисы научных работ.— М., 2001.— С. 265.
12. Кубанова А., Ризова Е., Николас Дж.Ф., Принц Дж. Роль иммунных воспалений в патогенезе псориаза: новые стратегии биологической терапии и значимость пути IL-12/23 // Весник дерматологии, венерологии.— 2009.— № 2.— С. 4—15.
13. Корсунская И.М., Резникова М.М. Псориаз. Стратегия терапии псориазической болезни. Болезни кожи.— М., 2004.— Т. 3, № 3.— С. 234.
14. Косухин А.Б. Связь клинических проявлений и течения псориаза с метаболическими нарушениями, их распространенность, распознавание и коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1999.— 38 с.
15. Лытвинська Т.О. Целиація: етіологія, патогенез, класифікація, клінічна картина, сучасні методи діагностики та лікування // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 2 (29).— С. 7—10.
16. Мордовцев В.Н., Рассказов Н.И. Лечение больных наследственными заболеваниями кожи и псориазом: Пособие по фармакотерапии для врачей.— Астрахань, 1996.— 164 с.
17. Олійник І.О., Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К. Критерії оцінки ступеня виразності порушень кісткового метаболізму при артропатичному псориазі // Дерматологія. Косметологія. Сексопатологія.— 2007.— № 1—2.— С. 92—97.
18. Передегій В.Г., Губська О.Ю., Перекрестова О.А. Сучасні підходи до діагностики, лікування та харчування хворих на целиацію (методичні рекомендації).— К., 2005.— 32 с.
19. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.— М.: Мир, 2000.— 592 с.
20. Скрипниченко С.В., Булавина В.П., Білоус А.В. Особливості етіології, перебігу та лікування псориазичного артриту // Медичні аспекти здоров'я жінки.— К., 2008.— № 4 (13).— С. 82—85.
21. Терлецкий О.В. Псориаз. Дифференциальная диагностика «псориазоподобных» редких дерматозов. Терапия. Медицинский атлас.— СПб: ДЕАН, 2007.— 512 с.
22. Шейнкман В.Л. Иммунологическая характеристика больных псориазом при традиционном лечении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2000.— 20 с.
23. Amor B., Dougados M., Lustrat V. Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and ESSG. A cross-sectional analysis of 2228 patients // Ann. Med. Intern. (Paris).— 1991.— N 142.— P. 85—89.
24. Arbuckle M.R., James J.A., Kohlhase K.F. et al. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus // Scan. J. Immunol.— 2001.— Vol. 54, N 1—2.— P. 211—219.
25. Ayed K. Anti-DNA antibodies: structure and pathogenic role // Arch. Inst. Pasteur Tunis.— 2000.— Vol. 77, N 1—4.— P. 3—9.
26. Baeten D., De Keyser F., Mielants H. Immune linkages between bowel disease and spondylarthropathies // Curr. Opin. Rheumatol.— 2002.— N 14.— P. 342—347.
27. Braun J., Sieper J. Building consensus on nomenclature and diseases classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis // Ann. Rheum. Dis.— 2002.— Vol. 61 (suppl. 3).— P. 45.
28. Cabral D.A., Oen K.G., Petty R.E. SEA syndrome revisited: a longterm followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy // J. Rheumatol.— 1992.— Vol. 19.— P. 1282—1285.
29. Chopra A., Raghunath D., Singh A. Spectrum of seronegative spondylarthrititis with special reference to HLA profiles // J. Assoc. Physicians India.— 1990.— Vol. 38.— P. 351—353.
30. Clegg D.O., Reda D.J., Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestation of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study // Arthritis Rheum.— 1999.— Vol. 42.— P. 2325—2329.
31. Czaja A.J., Morshed S.A., Parveen S., Nishioka M. Antibodies to single-stranded and double-stranded DNA in antinuclear antibodypositive type 1-autoimmune hepatitis // Hepatology.— 1997.— Vol. 26, N 3.— P. 567—572.
32. Dharancy S., Talbotec N., Asselah T. The SAPHO syndrome, a rare extra-digestive manifestation of Crohn disease. Presentation of 1 case and review of the literature // Gastroenterol. Clin. Biol.— 1998.— Vol. 22.— P. 240—243.
33. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al. The European Spondylarthropathy's Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathies // Arthritis Rheum.— 1991.— Vol. 34.— P. 1218—1230.
34. Dumolard A., Gaudin P., Juvin R. et al. SARHO syndrome or psoriatic arthritis? A familial case study // Rheumatol. (Oxford).— 1999.— Vol. 38.— P. 463—467.
35. Duquesnoy R.J., Kozin F., Rodey G. High prevalence of HLA-B27, Cw1 and Cw2 in patients with seronegative spondylarthrititis // Tissue Antigens.— 1978.— Vol. 12.— P. 58—62.
36. Feltkamp T.W., Verjans Y.M. The pathogenesis of HLA-B27 associated diseases. XIII European Congress of Rheumatology // Reumatol. Eur.— 1995.— Vol. 24 (suppl. 2).— P. 45—47.
37. Fendler C., Eggens U., Latico S. Comprehensive approach to the identification of different bacteria in reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis // Arthritis Rheum.— 1997.— Vol. 40.— S270.
38. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. In: Oxford textbook of rheumatology / Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N., eds.— New-York: Oxford University Press, 1998.— P. 1071—1084.
39. Gomariz E.M., Del M., Guijo V.P., Contreras A.E. The potential of ESSG spondylarthropathy classification criteria as a diagnostic aid in rheumatological practice // J. Rheumatol.— 2002.— Vol. 29.— P. 326—330.
40. Gyselbrecht G., Mielants H., Veys E.M. Disease progression in spondylarthropathy patients in relation to their gut histology and HLA class antigens // The XIII-European Congress of Rheumatology.— 1995.— Abstract B61.— P. 92.
41. Hahn B.H. Antibodies to DNA // N. Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 338, N 19.— P. 1359—1368.
42. Hayem G., Bouchaud-Chabot A., Benali K. et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases // Semin. Arthritis Rheum.— 1999.— Vol. 29.— P. 159—171.
43. Herrmann M., Winkler T.H., Fehr H., Kalden J.R. Preferential recognition of specific DNA motifs by anti-double-stranded DNA antibodies // Eur. J. Immunol.— 1995.— Vol. 25.— P. 1897—1904.
44. Hernando M., Gonzalez C., Sanchez A. et al. Clinical evaluation of new automated anti-dsDNA fluorescent immunoassay // Clin. Chem. Lab. Med.— 2002.— Vol. 10, N 10.— P. 1056—1060.
45. Howell P. Keratoderma blennorrhagica in Reiter's disease // Br. Med. J.— 1971.— P. 725.
46. Inman R.D. Clinical stratification in the spondylarthropathies: E pluribus unum or ex uno plures? // Arthritis Rheum.— 2001.— Vol. 45.— P. 475—477.
47. Jones G., Crotty M., Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis // Cochrane Database Syst. Rev.— 2000.— Vol. 2.— CD000212.
48. Keat A.C., Barnes R.M. HLA-B27 associated arthritis // Reumatol. Rehabil.— 1976.— Vol. 15.— P. 87—91.

49. Kidd B.L., Wilson P.J., Evans P.R., Cawley M.D. Familial aggregation of undifferentiated spondyloarthritis associated with HLA-B7 // *Ann. Rheum. Dis.*— 1995.— Vol. 54 (2).— P. 64—72.
50. Linduskova M., Pavelka K. The ways of precisising of diagnosis in undifferentiated spondyloarthropathies // *Scand. J. Rheumatol.*— 1994.— N. 98.— P. 122.
51. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis // *Arthritis Rheum.*— 1999.— Vol. 42.— P. 1080—1086.
52. Mostoslavsky G., Fischel R., Yachimovich N. et al. Lupus anti-DNA autoantibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry // *Eur. J. Immunol.*— 2001.— Vol. 31, N 4.— P. 1221—1227.
53. Nagel T., Eger G., Kalden Y.R., Manger B. Arthroostitis pustulosa, spondyloarthritis hiperostotica pustulopsoriatica, SAPHO-syndrome: clinical experienes and review of literature // *Z. Rheumatol.*— 1993.— Vol. 52 (6).— P. 390—397.
54. Nash P., Mease P., Braun J. et al. Seronegative spondyloarthropathies: to lump or split? // *Ann. Rheum. Dis.*— 2005.— Vol. 64.— P. ii9—13.
55. Olivieri I., Cantini F., Salvarini C. Diagnostic and classification criteria, clinical and functional assessment, and therapeutic advances for spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 1997.— Vol. 9.— P. 284—290.
56. Padula A., Giasi V., Olivieri I. Elderly onset isolated B27 associated dactylitis // *Ann. Rheum. Dis.*— 2002.— Vol. 61.— P. 759—760.
57. Prieur A.M., Listrat V., Dougados M., Amor B. Criteria for classification of spondyloarthropathies in children // *Arch. Fr. Pediatr.*— 1993.— Vol. 50.— P. 379—385.
58. Rubins A.Y., Merson A.G. Subpopulation of T-lymphocytes in psoriasis patients and their changes during immunotherapy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 21 (4).— P. 618—23.
59. Sampaio-Barros P.D., Bertolo M.B., Kraemer M.H. et al. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study // *Clin. Rheumatol.*— 2001.— Vol. 20.— P. 201—206.
60. Schiffer L.E., Hussain N., Wang X. et al. Lowering anti-dsDNA antibodies — what's new? // *Lupus.*— 2002.— Vol. 11, N 12.— P. 885—894.
61. Shilling F., Marker-Hermann E. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO // *Z. Rheumatol.*— 2003.— Vol. 62.— P. 527—538.
62. Spondyloarthritis be classified as «definite» or «undifferentiated» spondyloarthritis? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthritis Study Group // *Joint Bone Spine.*— 2000.— Vol. 67.— P. 516—520.
63. Tsuchiya K., Kiyosawa K., Imai H. et al. Detection of anti-double and anti-single stranded DNA antibodies in chronic liver disease: significance of anti-double stranded DNA antibody in autoimmune hepatitis // *J. Gastroenterol.*— 1994.— Vol. 29, N 2.— P. 152—158.
64. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.*— 2005.— Vol. 64 (suppl. II).— P. 26—29.
65. Wollenhaupt J., Zeidler H. Undifferentiated arthritis and reactive arthritis // *Curr. Opin. Rheum.*— 1998.— Vol. 10.— P. 306—313.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

О.О. Сызон, А.Ю. Туркевич

Представлены современные взгляды на этиопатогенез псориатического артрита как самостоятельной нозологической формы воспалительного заболевания суставов у больных псориазом. Изложены перспективные направления изучения псориатической болезни с целью ранней диагностики и дифференциации псориатического артрита от артритов группы серонегативных спондилоартритов, разработки эффективных методов терапии, профилактики и вопросов врачебной экспертизы.

POINT OF VIEW ON PSORIASIS ARTHRITIS PATOGENESIS OF DEVELOPMENT

О.О. Syzon, O.Yu. Turkevych

Modern looks are presented on etiology and pathogenesis of psoriasis arthritis, as an independent nosology form of inflammatory disease of joints of psoriasis patients. Perspective directions of study of psoriasis disease are expounded with the purpose of early diagnostics and differentiation of psoriasis arthritis from of group of seronegative spondyloarthritis, development of effective methods of therapy, prophylaxis and questions of medical expertise.

УДК 616.5-002.828-085.282

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗНОЦВЕТНОГО ЛИШАЯ

З.Х. Убайдуллаев, А.Б. Рахматов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ Республики Узбекистан

Ключевые слова: разноцветный лишай, клинические варианты, системная антимикотическая терапия, иммуномодуляторы.

Под кератомикозами понимают грибковые заболевания кожи, при которых возбудители поражают только роговой слой эпидермиса, причем в нашем регионе эта группа представлена только разноцветным лишаем (*Tinea versicolor*).

Возбудитель разноцветного лишая впервые был описан Robin в 1853 году. *Pityrosporum orbiculare (ovale)* является липофильным грибом, и интенсивность его заселения на коже зависит от множества факторов: функции сальных и потовых желез, имеющих возрастную зависимость, повышенной влажности и температуры окружающей среды, определенных профессий, наличия себорейного статуса и уменьшения физиологического шелушения эпидермиса [3, 5, 6, 10].

Разноцветный лишай не обладает контагиозностью, а его развитие связано с реализацией патогенных свойств «собственного» *Pityrosporum orbiculare* при ослаблении иммунной системы, прежде всего за счет угнетения клеточного звена иммунитета, которое наблюдается при сопутствующих хронических заболеваниях, особенно эндокринных [2, 3, 5, 6].

Разноцветный лишай поражает лиц обоего пола. Соотношение больных мужского и женского пола составляет 2:1. Заболевание встречается чаще в возрастной группе 20—40 лет. Локализируются высыпания, главным образом, на так называемых себорейных участках — верхняя половина туловища и верхняя часть головы, хотя не исключены и другие места поражения (атипичные формы микоза).

Согласно последней таксономической классификации дрожжеподобных грибов *Pityrosporum orbiculare* переименован на *Malassezia furfur*, который включает три вида: *M. furfur*, *M. pachylermatis*, *M. sympodialis* [14]. Известно, что вид *M. furfur* имеет овальные и округлые формы. Овальные формы являются этиологическим агентом себорейного дерматита и перхоти. Округлые формы морфологически и физиологически отличаются от овальных, их рассматривают как возбудителя разноцветного лишая [13]. Для *M. furfur* характерна локализация в роговом слое эпидермиса, в устьях сально-волосяных фолликулов, а при длительном течении микоза возможно поражение и фолликулярных структур [10]. Следовательно, при значительном распространении очагов разноцветного лишая и возможности поражения сально-волося-

ных фолликулов возникают определенные трудности в излечении таких пациентов, возможность наружной терапии ограничивается.

Необходимо отметить, что в большинстве случаев больных разноцветным лишаем лечат наружными антимикотическими и отшелушивающими средствами. Их можно применять только при ограниченных формах микоза, в случаях же распространенных и атипичных форм терапевтическая тактика должна быть иной для исключения рецидивов заболевания.

Цель работы — усовершенствование лечения больных с разноцветным лишаем распространенных и атипичных форм.

Материалы и методы лечения

За период 2006—2008 годов в консультативной поликлинике РСНПМЦДиВ МЗ РУз под наблюдением находилось 120 больных разноцветным лишаем (мужчин — 98, женщин — 22) в возрасте от 20 до 45 лет.

Для обследования и последующего лечения отбирали пациентов с распространенными и атипичными формами разноцветного лишая. Во всех случаях микроскопически выявляли мицелии и споры *M. furfur*. Объектом исследования являлись чешуйки, собираемые с очагов поражения с использованием даже скотч-теста [9]. Микроскопически в чешуйках, обработанных 15—20 % КОН, определялись округлые или почкующиеся клетки гриба, а также псевдомицелий, которые образно обозначают как «спагетти и мясные шарики» [6]. Атипичные формы разноцветного лишая были установлены у 49 (40,8 %) больных с очагами поражения на лице, в ушных раковинах, пахобедренных складках, клинически напоминающими эритразму. У женщин высыпания локализовались под молочными железами, в подмышечных и пахобедренных складках, сопровождаясь субъективными ощущениями (инвертная форма). Также наблюдались эритематозно-сквамозные очаги, лихеноидная сыпь. Лихеноидные элементы представляли собой мелкие псевдопапулы, связанные с волосными фолликулами (элевирующая форма). Стертые формы характерны для очагов разноцветного лишая на лице. На этих участках, как правило, выявлялась лейкодерма или мелкоочаговое шелушение. Распростра-

ненные формы разноцветного лишая были представлены обширными очагами, захватывающими туловище, верхние и нижние конечности, резко отграниченные от видимо непораженной кожи.

У 32 (26,7 %) больных разноцветным лишаем, длительно подвергавшихся воздействию инсоляции, в местах высыпаний появлялись депигментированные пятна. Это явление связано с тем, что собственно грибок и обусловленное им разрыхление и утолщение рогового слоя образуют своеобразный фильтр для ультрафиолетовых лучей, хотя в отдельных случаях пятна возможны и на закрытых участках кожи. Существует мнение, что механизмы депигментации у пациентов с разноцветным лишаем связаны с образованием дикарбоновой кислоты, которая в свою очередь способна влиять на активность тирозиназы, участвующей непосредственно в меланогенезе [5].

Всем больным с установленным диагнозом разноцветного лишая было назначено лечение итраконазолом, который относится к пероральным противогрибковым препаратам класса триазолов широкого спектра действия. В основе механизма его противогрибковой активности лежит взаимодействие с цитохромом P450 грибковых клеток. Благодаря своей липофильности итраконазол хорошо всасывается в пищеварительном канале, быстро распространяется в тканях, накапливается в коже, ногтевых пластинках, сально-волосяных фолликулах и потовых железах [2, 4, 8].

Максимальные концентрации препарата в плазме (0,1—0,2 мг/мл) достигаются через 2—4 ч после однократного приема в дозе 100 мг. Через 10 дней после прекращения приема итраконазола концентрация в коже значительно превышает концентрацию его в плазме. Препарат обнаруживается в роговом слое в течение 3—4 нед после окончания его приема. Концентрация итраконазола в каждом сале в 10 раз выше, чем в плазме. На основании этого сделано заключение, что секреция итраконазола в кожное сало может лежать в основе его высоких концентраций в коже [4, 6]. Поскольку *M. furfur* является липофильным грибом, локализующимся преимущественно на участках с сальными железами, указанные параметры фармакокинетики итраконазола оптимальны при разноцветном лишае.

Следует отметить, что при выборе антимикотического препарата врач должен четко ориентироваться в различиях между оригинальными препаратами и их генерическими аналогами для индивидуализации дозирования лекарства. В этих случаях должны решаться главные задачи безопасной фармакотерапии, клинического и микологического выздоровления больных разноцветным лишаем [1, 7].

Существуют различные схемы назначения итраконазола при разноцветном лишае. При двойном слепом исследовании применяли дозу 100 мг в течение 15 дней. В результате клиническое и микологическое излечение достигнуто у 88 % больных в отличие от пациентов, получавших плацебо [15]. Такие же результаты получены в исследованиях J. Faergemann и соавт. [11, 12], которые назначали

итраконазол в этой дозировке. Другие исследователи, применявшие препарат по 200 мг в течение 5—7 дней, достигли излечения в 89 % случаев к концу периода наблюдения [6].

В настоящем исследовании больные разноцветным лишаем в зависимости от методики лечения были разделены на две группы: I группа (60 пациентов) — получали итраконазол по 100 мг/сут в течение 14 дней и II группа (60 пациентов) — им наряду с итраконазолом назначили 1 % раствор «Глутоксима» (глутамил-цистинил-глицина динатрия) по 2 мл внутримышечно через день (на курс лечения 5 инъекций). Следует указать, что обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности и клиническим формам разноцветного лишая.

Глутамил-цистинил-глицин динатрия («Глутоксим») является метаболическим иммуномодулятором, в нормальных клетках иммунной и кроветворной системы активирует эндогенную продукцию интерлейкинов и гемопоэтических факторов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α). Препарат вводят внутривенно, внутримышечно и подкожно, причем при внутримышечном и подкожном введении биодоступность составляет около 90 %. Он подвергается быстрому захвату органами (максимально — печенью, почками и органами иммуногенеза и гемопозеза), метаболизирует в клетках организма до аминокислот, метаболиты выводятся через почки. Глутамил-цистинил-глицин динатрия представляет собой новый класс лекарственных препаратов — тиопозтинов — и обладает уникальными биологическими эффектами благодаря модулирующему воздействию на внутриклеточные процессы тиолового обмена, играющего важную роль в регуляции метаболических процессов в клетках и тканях. Под воздействием этого препарата происходит стимуляция пролиферации и дифференцировки нормальных клеток и активизируются процессы генетически запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) трансформированных клеток.

Результаты и их обсуждение

Назначенное лечение позволило достичь клинического и микологического выздоровления в I группе в 78,3 % случаев, во II группе — в 96,7 %, что подтверждает необходимость проведения соответствующей иммунокоррекции у больных разноцветным лишаем.

Необходимо подчеркнуть, что клинические данные по лечению больных разноцветным лишаем были подтверждены и иммунологическими исследованиями, в которых был отмечен иммуномодулирующий эффект «Глутоксима» (глутамил-цистинил-глицина динатрия) у больных с этим микозом.

Для получения терапевтического эффекта важное значение имеет осмотр и при необходимости лечение всех членов семьи. Обязательно проведение дезинфекции одежды больного, головных уборов, нательного и постельного белья с помощью кипячения в 2 % мыльно-содовом растворе в течение 15—30 мин и проглаживания горячим утюгом.

Выводы

Результаты проведенных исследований указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость итраконазола при лечении больных разноцветным лишаем с распространенными и атипичными формами микоза. Включение в комп-

лексную терапию иммуномодулирующего препарата «Глутоксима» (глутамил-цистинил-глицина динатрия) позволяет повысить процент клинического и микологического излечения и свести до минимума вероятность рецидивов разноцветного лишая.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубанова А.А., Кабанова И.А. О совершенствовании системы контроля качества лекарственных препаратов, применяемых в дерматологии // Вестн. дерматол.— 2006.— № 3.— С. 47—49.
2. Кунгуров Н.В., Скурихина М.Е., Будумян Т.М. Современные особенности клиники и терапии разноцветного лишая // Успехи мед. микологии.— 2004.— Т. 4.— С. 107—108.
3. Мавлянова Ш.З. Клинико-иммунологическая характеристика и некоторые аспекты эндокринных нарушений у больных разноцветным лишаем: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Ташкент, 1994.— 17 с.
4. Новоселов А.Ю. Результаты клинического изучения орунгала (итраконазола) при лечении разноцветного лишая // Вестн. дерматол.— 2001.— № 4.— С. 72—74.
5. Потекаев Н.Н. Заболевания кожи, вызванные грибом рода *Pityrosporum* // Вестн. дерматол.— 2001.— № 3.— С. 9—11.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: Бином, 2008.— 480 с.
7. Скрипкин Ю.К., Кулагин В.И., Лещенко В.М., Иванов О.Л. Воспроизведенные противогрибковые препараты

в терапии онихомикозов: проблемы соответствия оригинальным антимикотикам и возможность клинического применения // Дерматология.— 2003.— № 1.— С. 22—26.

8. Степанова Ж.В., Новоселов А.Ю. Системная терапия разноцветного лишая: Пособие для врачей.— М., 2002.— 10 с.

9. Суколин Г.И., Суколина О.Г., Ремнев В.К. Опыт использования скотч-теста в диагностике разноцветного лишая // Успехи мед. микологии.— 2004.— Т. 10.— С. 144—145.

10. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник.— М., Практика, 1999.— 1044 с.

11. Faergemann J., Fredriksson T. Age incidence of *Pityrosporum orbiculare* in human skin // Acta Derm. Venereol. (Stockh.).— 1980.— Vol. 60, N 11.— P. 531—533.

12. Faergemann J. *Pityrosporum* infections // J. Am. Acad. Dermatol.— 1994.— Vol. 31, N 1.— P. 18—20.

13. Gordon M.A. The lipophilic mycoflora of the skin. In vitro culture of *Pityrosporum orbiculare* // Mycologia.— 1951.— Vol. 43, N 11.— P. 524—535.

14. Kurtzman C.P., Fell J.W. *The yeast: a taxonomic study*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1998.

15. Pierard G.E., Arrese J.E., Pierard-Franchimont C. Itraconazole corneofungimetry bioassay on *Malassezia* species // Mycoses.— 2004.— Vol. 47, N 9—10.— P. 418—421.

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ І ЛІКУВАННЯ ВИСІВКОПОДІБНОГО ЛИШАЮ

З.Х. Убайдулаєв, А.Б. Рахматов

Проведено лікування 120 хворих на висівкоподібний лишай поширених і атипичних форм з використанням системного антимікотичного препарату широкого спектра дії ітраконазолу та імуномодуляторного засобу — глутаміл-цистиніл-гліцину динатрію («Глутоксиму»), що дало змогу досягти в більшості хворих клінічного та мікологічного одужання зі значним зменшенням частоти рецидивів хвороби.

MODERN FEATURES OF CLINICS AND TREATMENT OF PITURIASIS VERSICOLOR

Z.X. Ubaidulaev, A.B. Rahmatov

120 patients with the common and atypical forms of the pityriasis versicolor of spread and atypical forms were treated with systemic antimycotic preparation with wide spectrum of action itraconazol and immunomodulating agent (glutoxim) that showed good clinical results.

УДК 616.5-002-056.3+616.521]-053.2:612.017.1

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ І ЕКЗЕМУ

К.Є. Іщейкін

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Ключові слова: atopічний дерматит, екзема дитяча, Т-хелперні клітини (CD4⁺), Т-регуляторні клітини (CD4⁺CD25⁺), інтерлейкін-10, імуноглобуліни E, G₁ та G₄, трансформуючий фактор росту β.

Збільшення кількості тяжких, торпідних до традиційної терапії форм перебігу atopічного дерматиту та екзема дитячої призводить до погіршення якості життя і соціальної дезадаптації хворих, що ставить на важливе місце питання удосконалення лікування дітей із такими алергодерматозами, а також зумовлює актуальність цієї проблеми як медико-соціальної [4, 8, 9]. Крім того, підвищення ефективності терапії при цих алергодерматозах потребує удосконалення діагностики та поглиблення розуміння їхнього патогенезу [1, 3].

Аналіз сучасних поглядів на патогенез atopічного дерматиту і екзема дитячої розкриває спільність генних (HLA) та імунних (IgE) порушень у хворих на ці дерматози, але з різними виявами запалення у шкірі [6, 7].

За сучасними уявленнями, для atopії властивий дисбаланс між Th₁- і Th₂-клітинами та відповідно різними цитокінами, які виробляють ці клітини, і внаслідок цього підвищений синтез IgE. Зазвичай цей дисбаланс полягає в тому, що цитокіни Th₂ (IL-4, IL-5, IL-13) утворюються у вищих концентраціях, ніж цитокіни Th₁ (інтерферон-γ) [10].

Відомо кілька основних маркерів atopії (обтяжений спадковий анамнез, підвищений рівень загального та алерген-специфічного IgE, профіль цитокінів, продукованих Т-клітинами, співвідношення інтерферонів), визначення яких у разі постійного диспансерного спостереження за групами ризику розвитку алергійних хвороб допоможуть у розробленні диференційованих схем лікування та профілактики загострень.

Мета дослідження — вивчити і порівняти стан CD4⁺-клітин (Т-хелперних клітин), CD4⁺CD25⁺-клітин (Т-регуляторних клітин); концентрацію трансформуючого фактора росту бета (ТФР-β) та інтерлейкіну-10 (IL-10); дослідити концентрацію імуноглобулінів E, G₁ та G₄; активність нейтрофільних лейкоцитів у сироватці крові хворих, а також провести кореляційний, дискримінантний та фактичний аналізи змін показників у кожній групі дітей з atopічним дерматитом (АД) та екземою дитячою (ЕД).

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували діти, які були на диспансерному обліку в Полтавській обласній клінічній дитячій лікарні. Для дослідження відібрано 24

хворих на АД. Середній вік пацієнтів — (10,96 ± 0,81) року, дівчат було 45,8 %, хлопців — 54,2 %. До другої групи спостереження увійшло 24 хворих на ЕД, середній вік яких становив (12,46 ± 0,87) року, дівчат — 41,7 %, хлопців — 58,3 %. Відсутність вірогідних розбіжностей виключає вплив вікових і статевих чинників на зміни досліджуваних показників.

У сироватці крові дітей визначали вміст цитокинів та імуноглобулінів імуноферментним методом на багатоканальному фотометрі Statfax (США).

Концентрацію імуноглобулінів E та G₄ визначали методом імуноензиматичного аналізу способом «сендвіч» за допомогою набору реагентів ТОВ «Хема-Медика» (Росія); G₁ — за допомогою набору реагентів ТОВ «Полигност» (Росія); ТФР-β — за допомогою набору реагентів DRG Instruments GmbH (Німеччина) для визначення в сироватці та плазмі крові в інтервалі концентрацій 0—600 пг/мл; IL-10 — за допомогою набору реагентів ТОВ «Протеиновый контур» (Росія), для визначення в біологічних рідинах в інтервалі концентрацій 0—3200 пг/мл.

Кількість окремих субпопуляцій лімфоцитів оцінювали цитофлюориметричним методом. Використовували моноклональні антитіла до CD4, мічені фікоеритрином, та до CD25, мічені триколірною міткою. Апоптоз лімфоцитів визначали за допомогою анексину V, міченого флюоресцеїнізотіоціанатом. Для ізотопічного контролю брали імуноглобуліни миші, мічені переліченими мітками. Всі реагенти вироблено Caltag Laboratories (США).

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m) у групах.

Вірогідність відмінностей результатів для різних груп визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятому в медико-біологічних дослідженнях значенні імовірності похибки p < 0,05. Імовірність похибки оцінювали за таблицями Стьюдента з урахуванням розміру експериментальних груп.

Вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування визначали за критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок.

Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів дізнавалися коефіцієнт парної кореляції Пірсона r.

Коефіцієнт кореляції вважали вірогідним при імовірності похибки $p < 0,05$, що визначали шляхом порівняння із критичним значенням за таблицею залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та імовірності похибок [5].

Обчислення виконували з використанням програм Statistica та SPSS.

Результати та їхнє обговорення

Для виявлення особливостей стану імунної системи в дітей з АД та ЕД було вивчено відмінності між окремими показниками імунної системи, які характеризують певні ланки імунологічної реактивності, серед цих пацієнтів до початку лікувальних заходів.

Увагу в дослідженні було сфокусовано на стані $CD4^+$ -клітин (Т-хелперних клітин), $CD4^+CD25^+$ -клітин (Т-регуляторних клітин).

Як видно з табл. 1, за показником $CD4^+$ -клітин у периферичній крові не було відмінностей між хворими на ЕД та АД. Так само не відрізнялися рівні клітин, що експресували $CD4^+CD25^+$. Ці дані свідчили про те, що різниці в кількісних характеристиках Т-хелперних клітин та їхньої регуляторної субпопуляції не було. Це дало змогу передбачити в подальшому тонші порушення у функціонуванні імунної системи, які лежать в основі розвитку atopічного дерматиту та дитячої (неатопічної) екземи.

Далі було досліджено рівні мембранної асиметрії Т-хелперних клітин. Рівень апоптичних клітин у популяції $CD4^+$ та $CD4^+CD25^+$ -клітин істотно не відрізнявся у групах хворих на АД та ЕД (див. табл. 1).

Оскільки вірогідних змін між кількісними показниками вмісту в периферичній крові Т-хелперних клітин та їхньої регуляторної субпопуляції не виявлено, потрібно було дослідити концентрацію в сироватці крові ТФР- β та ІЛ-10, які секретуються цими клітинами (табл. 2).

Як видно з табл. 2, концентрація ТФР- β у групах ЕД та АД становила $(548,68 \pm 44,61)$ та $(419,96 \pm 62,40)$

пг/мл відповідно, а концентрація ІЛ-10 — $(314,92 \pm 45,34)$ та $(498,23 \pm 72,92)$ пг/мл, що демонструє відсутність вірогідних відмінностей, але наявність протилежних тенденцій: підвищення рівня ТФР- β та зниження ІЛ-10 при ЕД і навпаки — при АД. Слід зазначити, що показники концентрації цитокінів у сироватці крові мають значні індивідуальні варіації, тому середні значення можуть не відображати реальної цитокінової регуляції, що може вимагати прецизійніших статистичних методів оцінки.

Т-хелперні клітини та їхні регуляторні субпопуляції разом із цитокінами, що секретуються, мають вплив на рівень антитіл, які синтезуються В-клітинами, а також впливають на переключення синтезу окремих субкласів імуноглобулінів, що сьогодні вважають однією з провідних ланок регуляції імунної відповіді.

Було досліджено вміст основних імуноглобулінів, які за сучасними даними беруть провідну участь у реалізації алергійного запалення — імуноглобулінів Е, G_1 та G_4 , вивчено концентрацію імуноглобулінів Е, G_1 та G_4 у сироватці крові хворих на ЕД та АД (табл. 3).

Як видно з результатів, у групі хворих на АД вірогідно підвищений рівень імуноглобуліну Е — $(620,20 \pm 117,86)$ проти $(62,98 \pm 9,89)$ МО/мл у групі дітей з ЕД ($p < 0,0001$), що є цілком зрозумілим, адже рівень цього імуноглобуліну є одним з критеріїв встановлення діагнозу АД. Натомість хворі на ЕД мали вірогідно вищий рівень імуноглобуліну G_1 — $(2,90 \pm 0,27)$ проти $(2,01 \pm 0,32)$ мг/мл.

Для об'єктивної характеристики процесу було вивчено показники активності нейтрофільних лейкоцитів у венозній крові хворих на АД та ЕД (табл. 4). Результати демонструють, що вірогідних змін між показниками кисень-активуючої функції нейтрофільних гранулоцитів (НСТ-тест) та вмісту в них лізосомальних катіонних білків (ЛКБ-тест) немає.

Оскільки попередні дані вказували на можливість певних кореляційних зв'язків, потрібно було про-

Таблиця 1. Показники стану Т-хелперної популяції у хворих на atopічний дерматит і екзему дитячу

Показник	ЕД (n = 24)		АД (n = 24)	
	M \pm m	n'	M \pm m	n'
$CD4^+$ -клітини, %	$39,30 \pm 2,08$	23	$38,73 \pm 2,37$	24
$CD4^+CD25^+$ -клітини, %	$4,92 \pm 1,02$	24	$5,67 \pm 1,84$	24
$CD4^+AnV^+$ -клітини, %	$4,30 \pm 0,48$	24	$3,14 \pm 0,50$	24
$CD4^+CD25^+AnV^+$ -клітини, %	$37,50 \pm 3,45$	24	$32,28 \pm 3,25$	24

Примітка. Вірогідної різниці між показниками хворих на ЕД та АД немає.

Тут і далі n' — кількість хворих, яким було проведено дослідження показника.

Таблиця 2. Показники концентрації ТФР- β та ІЛ-10 у сироватці крові хворих на АД та ЕД

Показник	ЕД (n = 24)		АД (n = 24)	
	M \pm m	n'	M \pm m	n'
Концентрація ТФР- β , пг/мл	$548,68 \pm 44,61$	24	$419,96 \pm 62,40$	23
Концентрація ІЛ-10, пг/мл	$314,92 \pm 45,34$	17	$498,23 \pm 72,92$	24

Примітка. Вірогідної різниці між показниками хворих на ЕД та АД немає.

Таблиця 3. Показники концентрації імуноглобулінів E, G₁ та G₄ у сироватці крові хворих на АД та ЕД

Показник	ЕД (n = 24)		АД (n = 24)	
	M ± m	n'	M ± m	n'
Концентрація IgE, МО/мл	62,98 ± 9,89	20	620,20 ± 117,86**	20
Концентрація IgG ₁ , мг/мл	2,90 ± 0,27	21	2,01 ± 0,32*	24
Концентрація IgG ₄ , мг/мл	1,18 ± 0,19	21	1,64 ± 0,24	24

Примітка. Вірогідна різниця між показниками хворих на ЕД та АД: * p < 0,05; ** p < 0,0001.

Таблиця 4. Показники активності нейтрофільних лейкоцитів у венозній крові хворих на АД та ЕД

Середній цитохімічний коефіцієнт	ЕД (n = 24)		АД (n = 24)	
	M ± m	n'	M ± m	n'
НСТ-тест	1,85 ± 0,03	24	1,88 ± 0,04	24
ЛКБ-тест	1,75 ± 0,02	24	1,77 ± 0,03	24

Примітка. Вірогідної різниці між показниками хворих на ЕД та АД немає.

вести кореляційний аналіз між показниками в групах дітей, хворих на ЕД та АД, окремо (табл. 5, 6).

Як видно з табл. 5, існують сильні позитивні зв'язки між CD4⁺CD25⁺AnV⁺ та CD4⁺AnV⁺, вмістом імуноглобуліну E та CD4⁺-клітинами, концентрацією IgG₁ та ІЛ-10, IgG₄ та ЛКБ, НСТ та ЛКБ. Простежуються сильні негативні кореляційні зв'язки між TFR-β та CD4⁺, IgG₄ та ІЛ-10, IgG₁ та IgG₄.

Виявлені кореляційні зв'язки загалом відображають головні тенденції сучасних поглядів на розвиток запалення, роль Т-хелперних клітин у регуляції продукції імуноглобуліну E, участь ІЛ-10 у регуляції продукції імуноглобуліну G₁, функціональний антагонізм між субкласами імуноглобулінів G₁ та G₄.

Наступним кроком стало вивчення кореляційних зв'язків при atopічному дерматиті (табл. 6). Існують сильні позитивні зв'язки між CD4⁺CD25⁺ та CD4⁺AnV⁺, CD4⁺CD25⁺AnV⁺ та CD4⁺AnV⁺, а також сильні негативні кореляційні зв'язки між

CD4⁺ та ІЛ-10, CD4⁺AnV⁺ та НСТ, CD4⁺AnV⁺ та ЛКБ, IgG₁ та IgG₄.

Отже, є розбіжності між показниками стану імунної системи в групах дітей, хворих на АД та ЕД. При atopічному дерматиті спостерігається негативний вплив ІЛ-10 на вміст Т-хелперних клітин, можливий вплив Т-регуляторних клітин на підсилення апоптозу Т-хелперних клітин, а також імовірний підсилений апоптоз усіх популяцій Т-хелперних клітин.

Таким чином, кореляційні зв'язки та їхні зміни при досліджених патологічних станах обґрунтовують потребу поглибленого математичного дослідження процесів.

Для оцінки показників, які виступають визначальними в розрізненні груп хворих — дітей з АД та ЕД, було проведено дискримінантний аналіз. Дані табл. 7 в узагальненому вигляді демонструють, що для дискримінантного аналізу можна використати

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки між деякими показниками імунітету у хворих на ЕД до лікування

r	CD4 ⁺	CD4 ⁺ CD25 ⁺	CD4 ⁺ AnV ⁺	CD4 ⁺ CD25 ⁺ AnV ⁺	TFR-β	IL-10	IgE	IgG ₁	IgG ₄	НСТ	ЛКБ
CD4 ⁺	1,00	-0,25	0,13	-0,03	-0,46*	0,13	0,46*	-0,05	0,17	0,33	0,30
CD4 ⁺ CD25 ⁺	-0,25	1,00	0,39	0,39	0,15	-0,03	-0,29	0,00	0,23	-0,35	-0,13
CD4 ⁺ AnV ⁺	0,13	0,39	1,00	0,57*	0,01	0,33	-0,13	0,13	-0,05	-0,34	-0,32
CD4 ⁺ CD25 ⁺ AnV ⁺	-0,03	0,39	0,57*	1,00	0,01	0,26	0,13	0,05	0,10	-0,10	-0,05
TFR-β	-0,46*	0,15	0,01	0,01	1,00	-0,15	-0,02	-0,08	0,05	-0,27	0,14
IL-10	0,13	-0,03	0,33	0,26	-0,15	1,00	-0,14	0,71*	-0,51*	-0,05	-0,18
IgE	0,46*	-0,29	-0,13	0,13	-0,02	-0,14	1,00	-0,16	0,15	0,31	0,44
IgG ₁	-0,05	0,00	0,13	0,05	-0,08	0,71*	-0,16	1,00	-0,64*	0,32	-0,03
IgG ₄	0,17	0,23	-0,05	0,10	0,05	-0,51*	0,15	-0,64*	1,00	0,02	0,49*
НСТ	0,33	-0,35	-0,34	-0,10	-0,27	-0,05	0,31	0,32	0,02	1,00	0,57*
ЛКБ	0,30	-0,13	-0,32	-0,05	0,14	-0,18	0,44	-0,03	0,49*	0,57*	1,00

Примітка. * Показник вірогідності коефіцієнта кореляції p < 0,05.

Таблиця 6. Кореляційні зв'язки між деякими показниками імунітету у хворих на АД до лікування

r	CD4 ⁺	CD4 ⁺ CD25 ⁺	CD4 ⁺ AnV ⁺	CD4 ⁺ CD25 ⁺ AnV ⁺	TFR-β	IL-10	IgE	IgG ₁	IgG ₄	HCT	ЛКБ
CD4 ⁺	1,00	-0,37	-0,32	-0,21	0,08	-0,43*	0,11	0,07	-0,26	0,40	0,34
CD4 ⁺ CD25 ⁺	-0,37	1,00	0,70*	0,32	0,26	0,02	0,38	-0,16	-0,09	-0,30	-0,40
CD4 ⁺ AnV ⁺	-0,32	0,70*	1,00	0,70*	-0,13	0,26	0,20	-0,37	0,09	-0,47*	-0,49*
CD4 ⁺ CD25 ⁺ AnV ⁺	-0,21	0,32	0,70*	1,00	-0,20	0,21	0,07	-0,30	-0,02	-0,29	-0,27
ТФР-β	0,08	0,26	-0,13	-0,20	1,00	-0,08	0,04	0,07	-0,33	0,32	0,10
IL10	-0,43*	0,02	0,26	0,21	-0,08	1,00	0,01	-0,26	0,36	-0,49*	-0,32
IgE	0,11	0,38	0,20	0,07	0,04	0,01	1,00	-0,07	0,04	0,08	-0,26
IgG ₁	0,07	-0,16	-0,37	-0,30	0,07	-0,26	-0,07	1,00	-0,46*	0,30	0,29
IgG ₄	-0,26	-0,09	0,09	-0,02	-0,33	0,36	0,04	-0,46*	1,00	-0,15	-0,05
HCT	0,40	-0,30	-0,47*	-0,29	0,32	-0,49*	0,08	0,30	-0,15	1,00	0,83*
ЛКБ	0,34	-0,40	-0,49*	-0,27	0,10	-0,32	-0,26	0,29	-0,05	0,83*	1,00

Примітка. * Показник вірогідності коефіцієнта кореляції $p < 0,05$.

Таблиця 7. Підсумкові дані дискримінантного аналізу

Лямбда Уїлкса — 0,62008; F (2,31) = 9,4967; $p < 0,0006$

Показник	Лямбда Уїлкса	Лямбда часткова	F (1,31)	p	Допуск
Концентрація IL-10	0,679920	0,911992	2,99151	0,093649	0,999916
Концентрація IgE	0,872067	0,711049	12,59759	0,001255	0,999916

Таблиця 8. Класифікаційна матриця

(рядки — класифікація за спостереженнями; стовпчики — прогнозована класифікація)

	Відсоток точних прогнозів	ЕД (p = 0,41176)	АД (p = 0,58824)
ЕД	93,75000	15	1
АД	80,00000	4	16
Загалом	86,11111	19	17

два основні показники — концентрацію IgE та IL-10. З табл. 8 (класифікаційна матриця) видно, що для дискримінантного аналізу з точністю розпізнавання 86 % достатньо двох показників — концентрації IgE та IL-10.

Класифікаційна функція, наведена в табл. 9, може бути використана в подальшій роботі.

Для визначення головних чинників, що визначають розвиток патологічного процесу в групах хво-

рих на ЕД та АД, було здійснено факторний аналіз (табл. 10). Визначено чотири головних компоненти (1, 2, 3 та 4) із власними значеннями 30,01641; 46,26817; 58,13310 та 68,05104 % відповідно.

Для визначення показників, які найбільше впливають на процес, вивчено завантаження факторів (варимаксне обертання з нормалізацією (табл. 11)). Четвертий фактор, що має найбільший відсоток накопиченого власного значення, утворюється переважно показниками концентрації IgE (завантаження $> 0,70$), вмісту CD4⁺CD25⁺ (завантаження $< 0,70$); третій фактор — показниками CD4⁺, HCT-тесту (завантаження $> 0,70$) та ЛКБ-тесту (завантаження $< 0,70$); другий фактор — показниками концентрації імуноглобуліну G₄ (завантаження $> 0,70$); і нарешті, перший фактор переважно формується показниками, які відображають апоптоз Т-хелперних клітин (CD4⁺AnV⁺) та їхньої регуляторної субпопуляції (CD4⁺CD25⁺AnV⁺) (завантаження $> 0,70$).

Таблиця 9. Класифікаційна функція

	ЕД (p = 0,41176)	АД (p = 0,58824)
Концентрація IL-10	0,00318	0,00575
Концентрація IgE	0,00040	0,00370
Константа	-1,32527	-3,07300

Таблиця 10. Дані факторного аналізу показників стану імунної системи у хворих на АД та ЕД (власні значення, витяг: головні компоненти)

Компонент	Власне значення	Відсоток загальної дисперсії	Накопичене власне значення	Відсоток накопиченого власного значення
1	3,301805	30,01641	3,301805	30,01641
2	1,787694	16,25176	5,089499	46,26817
3	1,305143	11,86493	6,394641	58,13310
4	1,090973	9,91794	7,485614	68,05104

Таблиця 11. Завантаження факторів (варимаксне обертання з нормалізацією)

Показник	Фактор			
	1	2	3	4
CD4 ⁺	0,087	0,029	0,799*	0,059
CD4 ⁺ CD25 ⁺	-0,677	-0,190	-0,301	0,430
CD4 ⁺ AnV ⁺	-0,881*	0,073	-0,261	0,067
CD4 ⁺ CD25 ⁺ AnV ⁺	-0,827*	0,178	-0,080	-0,091
ТФР-β	0,157	-0,571	-0,276	0,196
ІЛ-10	0,141	0,398	-0,445	0,371
IgE	-0,098	0,124	0,167	0,893*
IgG ₁	0,127	-0,684	0,141	-0,197
IgG ₄	0,068	0,838*	-0,060	0,073
НСТ	0,323	-0,147	0,790*	0,150
ЛКБ	0,395	0,082	0,672	-0,075
Пояснена дисперсія	2,261	1,772	2,205	1,247
Частка загальної	0,206	0,161	0,200	0,113

Примітка. * Завантаження > 0,70.

Таким чином, дані факторного аналізу виявили головні чинники, які визначають розвиток патологічного процесу в імунній системі при атопічному дерматиті та екземі дитячій — рівень імуноглобуліну Е та Т-регуляторних клітин; рівень Т-хелперних клітин і стан кисеньактивуючої функції нейтрофілів (меншою мірою вміст лізосомальних катіонних білків); рівень імуноглобуліну G₄; рівень апоптозу Т-хелперних клітин, зокрема Т-регуляторних клітин.

Висновки

За рівнем CD4⁺-клітин у периферичній крові немає відмінностей між хворими на ЕД та АД — (39,30 ± 2,08) та (38,73 ± 2,37) % відповідно. Так само не відрізняються рівні клітин, що експресують CD4⁺CD25⁺, — (4,92 ± 1,02) та (5,67 ± 1,84) % відповідно. Такі дані свідчать про те, що різниці в кількісних характеристиках Т-хелперних клітин та їхньої регуляторної субпопуляції немає. Це дало змогу передбачити тонші порушення функціонування імунної системи, які лежать в основі розвитку атопічного дерматиту та дитячої (неатопічної) екземи.

Не спостерігається відмінностей у концентраціях ТФР-β та ІЛ-10, але наявні протилежні тенденції: підвищення рівня ТФР-β та зниження ІЛ-10 при ЕД і навпаки — при АД.

У пацієнтів з АД та ЕД різний вміст імуноглобулінів: у хворих на АД підвищений рівень загально-

го імуноглобуліну Е та знижений показник імуноглобуліну IgG₄; при ЕД вірогідно вищий рівень імуноглобуліну G₁.

Хворі обох груп не відрізняються за показниками активності нейтрофільних гранулоцитів.

Кореляційний аналіз змін показників у кожній групі виявив суттєві відмінності. При АД простежуються сильні позитивні зв'язки між CD4⁺CD25⁺ та CD4⁺AnV⁺, CD4⁺CD25⁺AnV⁺ та CD4⁺AnV⁺, сильні негативні зв'язки між CD4⁺ та ІЛ-10, CD4⁺AnV⁺ та НСТ, CD4⁺AnV⁺ та ЛКБ, IgG₁ та IgG₄. При ЕД існують сильні позитивні зв'язки між CD4⁺CD25⁺AnV⁺ та CD4⁺AnV⁺, вмістом імуноглобуліну Е та CD4⁺- клітинами, концентрацією IgG₁ та ІЛ-10, IgG₄ та ЛКБ, НСТ та ЛКБ. Виявлено сильні негативні кореляційні зв'язки між ТФР-β та CD4⁺, IgG₄ та ІЛ-10, IgG₁ та IgG₄.

Дискримінантний аналіз вказує, що для диференційної діагностики атопічного дерматиту та екземи дитячої можна використовувати два головних показники — концентрацію IgE та ІЛ-10 з точністю розпізнавання 86 %.

Факторний аналіз визначив чотири головних компоненти: четвертий фактор, який має найбільший відсоток накопиченого власного значення, формують показники IgE, CD4⁺CD25⁺; третій — CD4⁺, НСТ-тесту і ЛКБ-тесту; другий — IgG₄; перший — показники, що відображають апоптоз, — CD4⁺AnV⁺ та CD4⁺CD25⁺AnV⁺.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Короткий Н.Г., Куликова О.Д., Тихомиров А.А. Новое в патогенезе и лечении хронических заболеваний кожи и слизистых оболочек // Матер. междунар. симпозиума.— М., 1998.— 52 с.
2. Мавров И.И., Кутасевич Я.Ф., Савенкова В.В. Особенности патогенеза и лечения аллергодерматозов у больных, проживающих в крупном промышленном центре // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 3 (25).— С. 44—49.
3. Синявская О.А. Атопический дерматит как проявление нарушения деятельности целостности организма // Реабилитация детей с хроническими дерматозами: Тез. докл. респ. конф.— Сочи, 1997.— 7 с.
4. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицин-

ских исследованиях.— М.: Медицина, 1989.— 302 с.

5. Федоров С.М., Кубанова А.А., Аго В.А. и др. Генетика и атопическая аллергия // Вестн. дерматол. и венерол.— 1996.— № 4.— С. 33—35.
6. Leung D.Y. Pathogenesis of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol. 104 (1).— P. 99—108.
7. Mohrenschrager M., Darsow U., Schnopp C., Ring J. Atopic eczema: What's new? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2006.— Vol. 20.— P. 503—513.
8. Rauch P.K., Jellinek M.S., Murphy J.M. et al. Screening for psychosocial dysfunction in pediatric dermatology practice // Clin. Pediatr.— 1991.— Vol. 30.— P. 493—497.
9. Shimada Y., Takehara K., Sato S. Both Th₁ and Th₂ chemokines (TARC/CCL17, MDC/CCL22, and Mig/CXCL9) are elevated in sera from patients with atopic dermatitis // J. Dermatol. Sci.— 2004.— Vol. 34 (3).— P. 201 — 208.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ

К.Е. Ищейкин

При АД выявлены сильные позитивные связи между CD4⁺CD25⁺ и CD4⁺AnV⁺, CD4⁺CD25⁺AnV⁺ и CD4⁺AnV⁺, сильные негативные связи CD4⁺ и ИЛ-10, CD4⁺AnV⁺ и НСТ, CD4⁺AnV⁺ и ЛКБ, IgG₁ и IgG₄. При ЭД наблюдаются сильные позитивные связи между CD4⁺CD25⁺AnV⁺ и CD4⁺AnV⁺, содержанием IgE и CD4⁺ клетками, концентрацией IgG₁ и ИЛ-10, IgG₄ и ЛКБ, НСТ и ЛКБ. Выявлены сильные негативные корреляционные связи между ТФР-β и CD4⁺, IgG₄ и ИЛ-10, IgG₁ и IgG₄.

Дискриминантный анализ указывает, что для дифференциальной диагностики АД и ЭД можно использовать два основных показателя — концентрацию IgE и ИЛ-10 с точностью определения 86 %. Факторный анализ определил четыре основных компонента: четвертый фактор, который имеет самый большой процент накопленного собственного значения, образуется показателями IgE, CD4⁺CD25⁺; третий — CD4⁺, НСТ-теста и ЛКБ-теста; второй — IgG₄; первый — показателями, которые отображают апоптоз CD4⁺AnV⁺ и CD4⁺CD25⁺AnV⁺.

THE COMPARATIVE STUDY OF THE INDICATIONS OF THE IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN WITH ATOPICAL DERMATITIS AND CHILD'S ECZEMA

К.Е. Ischeikin

Children with AD appeared to have strongly positive connections between CD4⁺CD25⁺ and AnV⁺, CD4⁺CD25⁺AnV⁺ and NST, CD⁺AnV⁺ and LKB, IgG₁ and IgG₄. Patients with child's eczema have strongly positive connections between CD4⁺CD25⁺AnV⁺ and CD4⁺AnV⁺ concentration of IgE and CD4⁺ cells, concentration of IgG₁ and IL-10, IgG₄ and LKB, NST and LKB. There have been discovered strong negative correlating connections between TGF-β; and CD4⁺, IgG₄⁺ and IL-10, IgG₁ and IgG₄.

Undertaken correlating analysis showed that for the differential diagnostics of AD and CE two main indicators can be used- concentration of IgE and IL-10 with 86 % accuracy of identification. The factor analysis defined four main components: 4 factor, that has the highest percent of its own accumulated significance, is created by the indicators of IgG₄, CD4⁺CD25⁺; 3 factor — CD4⁺, NST -test and LKB-test; 2 factor — IgG₄; 1 factor — is formed by the indications which show the apoptosis CD4⁺AnV⁺ and CD4⁺CD25⁺AnV⁺.

УДК 616.31-002.152-07-08:615.37:615.218.8

АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧІЙ ФОРМІ ГЕРПЕСУ ШКІРИ НАВКОЛОРОТОВОЇ ДІЛЯНКИ ТА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА В ДІТЕЙ

Б.Г. Коган, Н.О. Савичук, О.Є. Олійник

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Ключові слова: рецидивуючий герпес, дерматит, слизова оболонка порожнини рота, моно- та асоційована форми, імунodefіцит, лікування, ерадикація, диспансеризація.

Захворювання, спричинені вірусами родини *Herpesviridae*, експерти ВООЗ охарактеризували як соціально значущі, з високим рівнем пандемічності (майже 100 % населення Землі мають у крові антитіла до цих збудників), різноманітністю клінічних виявів аж до летальних форм [5, 17].

За молекулярною будовою ДНК, здатністю колонізувати певні клітини та механізмом впливу на організм людини родину герпетичних вірусів (ГВ) розподіляють на три підродина [12].

α -ГВ (HSV-1, HSV-2, HZV) властивий короткий репродуктивний цикл (8—10 год), руйнування інфікованих клітин, здатність існувати в латентній формі та уражувати клітини шкіри і слизових оболонок, а також персистувати в нервових гангліях.

β -ГВ (CMV, HHV-6, HHV-7) персистують у латентній формі в секреторних залозах, лімфотетікулярних нефроцитах; лімфотропні (Т-клітини), мають довший репродуктивний цикл, здатні викликати лімфопроліферацію (інфекційний мононуклеоз, злоякісні лімфоми), генералізований інфекційний процес (CMV-пневмонія; гепатити, панкреатити, раптова екзантема дітей (HHV-6, HHV-7)), виступають кофакторами ВІЛ/СНІДу.

γ -ГВ (EBV, HHV-8) — недостатньо вивчено характер персистенції у популяції людини, оскільки немає реактивів, потрібних для проведення діагностики, та через високу вартість цього лабораторного методу дослідження.

Широке застосування імунобіологічних методів підвищили вирогідність виявлення ГВ, що свідчить про зростання кількості інфікованих серед дорослого та дитячого населення [19]. Особливості біологічних циклів цих збудників викликати повільні інфекції (латентні та персистентні) сформувало хибне уявлення про низький рівень захворюваності, пов'язаної з герпетичною інфекцією. Крім того, на території жодної з країн СНД, зокрема і в Україні, не проводять спостережень за поширенням цієї патології серед умовно-здорового населення, тобто серед людей, які не вважають себе хворими. Втручання ГВ у процес апоптозу — програмованої загибелі клітини — завдяки вірусіндукованій модуляції визначає його майбутню цитопатичність, інтенсив-

ність й ефективність імунних реакцій і, як наслідок, клінічний вияв інфекційного процесу [29].

Характер перебігу клінічного вияву хронічної рецидивуючої герпетичної інфекції (ХРГІ), яка асоціюється переважно з *Herpes labialis*, *Herpes nasalis*, дерматитом та визначається переважно як герпес людини 1-го та/або 2-го типів (HSV-1, -2), перешкоджає лікарям-клініцистам об'єктивно бачити поширеність патологічного процесу. Проблему поглиблює використання тільки локальних методів лікування, які не лише не дають змоги полегшити перебіг інфекції [6], а й культивують появу резистентних штамів.

Рецидивуючий герпес шкіри та слизової оболонки порожнини рота (СОПР) є однією з клінічних форм дермонеурального типу розвитку патологічного процесу на регіонарній стадії інфекції. До нервових гангліїв HSV мігрує аферентно, досягаючи сенсорних гангліїв (дисемінація) та може залишатися у латентному стані довічно. Періодична активізація вірусу в трійчастому ганглії призводить до рецидиву [12]. Механізм дії дисемінації забезпечується постійною репродукцією вірусу в епітелії ектодермального походження у вигляді віріонів та захоплення їх клітинами тих тканин і утворень, в яких відбувається персистенція (клітини Лангерганса та інші дендритні клітини, макрофаги) або частина циклу реплікації. Ці клітини сьогодні розглядають як резервуар ГВ [28]. Реактивація інфекції та інфікування інших клітин здійснюється в разі активізації фагоцитозу та презентації антигена. Так відбувається інфікування В-лімфоцитів через імунний синапс [27]. Крім того, перебіг часто рецидивуючої герпетичної інфекції характеризується формуванням імунodefіциту та порушенням функцій, які забезпечують бар'єри слизових оболонок, шкіри та ЦНС.

Науковці частіше вказують на зміну клінічної картини на атипову з інфекційно-алергічним та імунозапальним характером, збільшення питомої ваги асоційованих форм герпетичної природи [6]. Спостерігають виразніші вияви хвороби, значну тривалість, часті рецидиви, збільшення терміну епітелізації деструктивно-запальних дефектів [2], здатність до генералізації, ураження більше ніж од-

нієї анатомічної ділянки (дерматит, хейліт, стоматит, гастродуоденіт); розвиток тяжких ускладнень (кровотеч, перфорацій) [19], з інвалідацією, а також резистентністю до загальноприйнятої терапії.

Тому актуальним питанням сучасної інфекційної та імунної патології загалом і педіатрії зокрема є визначення тактики лікування хворих з часто рецидивуючими формами герпесу, особливо на тлі хронічної загальносоматичної патології та вторинної імунної недостатності (ВІН) [2].

Мета роботи — вивчити ефективність програми комплексного лікування ХРГІ для визначення її клінічної, протирецидивної, елімінаційної та імуномодулювальної ефективності, враховуючи роль асоціацій ГВ у формуванні деструктивно-запальних уражень слизової оболонки порожнини рота.

Матеріали та методи дослідження

В обстеженні та лікуванні взяли участь 136 пацієнтів віком від 3 до 18 років з герпесвірусом, що звернулися по допомогу протягом 2005 року до листопада 2008 року в Дитячий міський центр профілактики та лікування захворювань СОПР і пародонта міста Києва на базі дитячої клінічної лікарні № 9. Під час діагностики та лікування лікар-стоматолог на позиції спадкоємності контактує з іншими фахівцями: педіатрами, інфекціоністами, імунологами, оториноларингологами, гастроентерологами, дерматологами, ендокринологами з метою об'єктивного бачення здоров'я дитини, поширеності й тяжкості інфекційного процесу, характеру загальносоматичних хвороб.

Усі лікувальні заходи тривали в чотири етапи залежно від періоду розвитку хвороби (загострення, реконвалесценції, ремісії, реабілітації), підходів до етіотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії та результатів клініко-лабораторних досліджень. Для цього 136 дітей із середньотяжкою і тяжкою формами ХРГІ ПР було розподілено на дві групи (КЛГ — контрольна та ОЛГ — основна), а кожна з них — ще на дві групи за моно- та асоційованою формами хвороби й відповідно до характеру етіотропної та імунокоригувальної терапії. Базисне лікування не відрізнялося (таблиця).

На кожному з вказаних етапів лікування вирішували певний комплекс завдань, враховуючи біологічні властивості ГВ (здатність до персистенції, молекулярної мімікрії та модуляції), що зумовлює значний період хвороби, динаміку порушень імунної регуляції та системи антиінфекційної резистентності, залучення до патологічного процесу інших органів і систем з формуванням феномену поліморфізму. Визначаючи завдання кожного лікувального етапу, враховували динаміку і значущість виявлених порушень гомеостазу і опирались на загальноприйняті принципи реабілітації дітей з хронічними рецидивуючими захворюваннями [2, 4, 23].

Завдання першого етапу терапії у дітей з ХРГІ ПР у період загострення:

1. Ерадикація з поверхні СОПР та інших можливих ділянок ураження (клітини слинних залоз, лімфоцити, нервові ганглії).

2. Супресія ГВ на різних етапах репродукції.

3. Зменшення ролі герпетичної сенсibiliзації.

4. Вплив на вірусну імуномодуляцію та формування адекватного стереотипу імунної відповіді макроорганізму.

5. Корекція дисбіозу СОПР і кишечника за принципом деконтомінації.

6. Виявлення та корекція метаболічних порушень, дисфункцій, а також лікування хронічних хвороб.

На другому етапі лікування — в період реконвалесценції — вирішували такі завдання:

1. Деконтамінація ГВ з колонізованих нервових гангліїв шляхом призначення етіотропних препаратів за пролонгованими схемами.

2. Відновлення мікробіоценозу СОПР і травного каналу шляхом використання про- і пребіотиків та цитопротекторів.

3. Корекція метаболічного гіповітамінозу, порушень білкового обміну.

4. Діагностика та лікування загальносоматичних захворювань та патологічних станів, які підтримують порушення системи антиінфекційної резистентності й імуноендокринної регуляції.

5. Санація, нормалізація функцій та гігієни порожнини рота.

Завдання третього (реабілітаційного) етапу лікування:

1. Відновлення системи антиінфекційної резистентності.

2. Адаптогенний вплив на систему імуноендокринної регуляції.

Завдання четвертого етапу було диспансерне спостереження, яке проводили під час клініко-лабораторної ремісії.

На підставі аналізу результатів клініко-лабораторних досліджень було визначено концепцію етіотропної терапії й імунокорекції у складі комплексного лікування дітей з ХРГІ ПР. Етіотропні препарати призначали двома курсами — основним (на I етапі лікування, під час рецидиву хвороби) і пролонгованим (на II етапі, в період реконвалесценції). Така тактика зумовлена результатами досліджень доклінічного використання комбінацій етіотропних препаратів, які свідчать про недостатню елімінаційну ефективність основного курсу етіотропної терапії, і даними літератури щодо високої ефективності пролонгованої (перманентної) терапії ХРГІ ПР [10, 12, 14, 20, 24, 27]. У якості етіотропного препарату в КЛГ використовували ациклический нуклеозид I генерації (АН I), в ОЛГ — ациклический нуклеозид II генерації (АН II). Локально у контрольній групі — мазі з 2,5 % АН (на шкіру та/або червону облямівку); в основній — мазі з 5 % АН (на шкіру та/або червону облямівку).

З огляду на суттєве патогенетичне значення порушень системи антиінфекційної резистентності на всіх етапах лікування застосовували препарати з імуномодулювальними властивостями [3, 13, 18, 25, 26, 32]. Результати клініко-лабораторних досліджень виявили ознаки імунодефіциту II—III ступенів СІН у період рецидиву ХРГІ ПР. Згідно з сучасними

Таблиця. Етапи лікування пацієнтів з хронічною рецидивуючою герпетичною інфекцією орофасіальної ділянки

Форма хвороби	Етап лікування				
	I		II	III	IV
	Системно	Локально			
КЛГ (n = 42)					
Моноформа (n = 21)	<u>Середня форма тяжкості</u> ациклічний нуклеозид I рівня (АН-I) — по 0,2 г 5 разів/добу <u>Тяжка форма</u> АН-I — по 0,2 г 5 разів/добу	Антисептик; ІФН 100 000 ОД № 5—7; мазь протизапальної та ранозагоювальної дії (СОПР) та/або мазь АН-I 2,5 % (шкіра та червона облямівка) — 4—6 разів/добу	<u>Середня форма тяжкості</u> АН-I — по 0,2 г на добу 3—6 місяців (до клініко-лабораторної ремісії) <u>Тяжка форма</u> Індуктор інтерфероногенезу (ІФН) — базова схема	Вакциноподібний імуномодулятор бактеріального походження	Диспансерне спостереження
Асоціації (n = 21)	<u>Середня форма тяжкості</u> АН-I — по 0,2 г 5 разів/добу <u>Тяжка форма</u> АН-I — по 0,2 г 5 разів/добу	Антисептик; ІФН 100 000 ОД № 5—7; мазь протизапальної та ранозагоювальної дії (СОПР) та/або мазь АН-I 2,5 % (шкіра та червона облямівка) — 4—6 разів/добу	АН-I — по 0,2 г на добу 3—6 місяців (до клініко-лабораторної ремісії); ІФН — базова схема, потім раз на 5 днів протягом місяця		
ОЛГ (n = 94)					
Моноформа (n = 25)	<u>Середня форма тяжкості</u> Ациклічний нуклеозид II рівня (АН-II) по 0,5 г 2 рази/добу 7—14 днів; ІФН 150 000—1 000 000 ОД на добу протягом 5—7 днів <u>Тяжка форма</u> + Специфічний імуноглобулін (за етіологічним чинником) 1,5—4,5 мл в/м 1 раз на 3 дні № 5	Антисептик; ІФН 100 000 ОД № 5—7; конкурентний пробіотик за базовою схемою; мазь протизапальної та ранозагоювальної дії (СОПР) та/або мазь АН-I 5 % (шкіра та червона облямівка) — 4—6 разів/день	АН-II по 0,5 г на добу 3—6 місяців (до клініко-лабораторної ремісії) <u>Середня форма тяжкості</u> + ІФН — базова схема <u>Тяжка форма</u> + ІФН — базова схема, потім раз на 5 днів протягом місяця	Вакциноподібний імуномодулятор бактеріального походження	Диспансерне спостереження
Асоціації (n = 69)	<u>Середня форма тяжкості</u> АН-II по 0,5 г 2 рази/добу 7—14 днів; ІФН 150 000—1 000 000 ОД на добу протягом 5—7 днів <u>Тяжка форма</u> + Імуноглобулін 50 мл на 100 мл 0,9 % розчину NaCl в/в крапельно № 3	Антисептик; ІФН 100 000 ОД № 5—7; конкурентний пробіотик за базовою схемою; мазь протизапальної та ранозагоювальної дії (СОПР) та/або мазь АН-I 5 % (шкіра та червона облямівка) — 4—6 разів/день	Системно АН-II по 0,5 г на добу 3—6 місяців (до клініко-лабораторної ремісії) <u>Середня форма тяжкості</u> + тимоміметик — базова схема <u>Тяжка форма</u> + тимоміметик — базова схема (2 курси) Локально конкурентний пробіотик по 1—2 дози на тиждень № 8—16		

концепціями вказані ступені тяжкості імунодефіциту потребують обов'язкової імунокорекції. Локально аплікаційно на СОПР в обох групах спостереження застосовували мазь комбінованого імуномодельовального, протизапального, знеболювального, кератопластичного впливу. Як імуноотропні препарати до базової терапії у всіх групах було включено інтерферони (ІФН): КЛГ — локально; ОЛГ — ло-

кально та системно. Препарати рекомбінантних ІФН α-2а (доїмунних) застосовували у фазі реплікативної активності ГВ (загострення ХРГП ПР) за рахунок їхньої опосередкованої протівірусної та антипроліферативної, імуномодулювальної дії [22].

Імуномодулювальний ефект зумовлений здатністю ІФН «м'яко» стимулювати активність натуральних кілерів та в комплексі з іншими інтерферонами

запускати противірусний ефект уже в перші 4—6 годин (активація природжених факторів захисту як першої лінії захисту). Пряма противірусна дія полягає у пригніченні синтезу білків вірусної оболонки та пригніченні синтезу матричної вірусної РНК. Зв'язуючись з клітинними рецепторами, активізує ферменти, внаслідок чого значно змінюється топографія мембрани та порушується адгезія й проникнення ГВ. ІФН у складі препарату здатні підвищувати виділення макрофагами та ДК ІЛ-12, ІЛ-18(15), які сприяють інтенсивному синтезу НК-клітинами ІФН- γ (імуних) та диференціації Th_0 у Th_1 , що виділяють ІЛ-2 та формують клітинний противірусний тип імунної відповіді [7, 10, 26]. Рекombінантні цитокини у складі препарату модулюють взаємодії імункомпетентних клітин (Т- і В-лімфоцитів) за допомогою регуляції експресії HLA-DR і чутливості до цитокинів. Під їхнім впливом підвищується вірогідність появи на мембранах клітин молекул МСН I, що несуть фрагменти вірусних білків, що розпізнаються природними кілерами.

У разі загострення хронічного процесу на тлі ВІН система ІФН перебуває у стані дисбалансу (зменшення кількості ІФН супроводжується зниженням індукованої продукції ІФН- α , β та ІФН- γ) і не здатна виконувати свої захисні функції та адекватно реагувати на стимуляцію. Можливе ускладнення клінічної картини, генералізація інфекційного процесу та поглиблення імунodefіциту (ІД) [12]. Після короткого курсу замісної ІФН-терапії I етапу було використано препарати індукторів ендогенних ІФН у всіх контрольних групах, починаючи з II етапу (період ранньої реконвалесценції). При середньому ступені тяжкості застосовували стандартний 10-разовий прийом. У разі тяжкого перебігу ХРГІ ПР, генералізації інфекційного процесу продовжували прийом препарату протягом місяця.

В основній клінічній групі в разі загострення інфекційного процесу та активації гуморальної ланки на тлі виразної гіпоімунoglobulinемії, зростанні концентрації ЦІК на I етапі лікування застосовували препарати імунoglobulinів: в ОЛГ з моноформою ХРГІ ПР — специфічні протигерпетичні для внутрішньом'язового введення; в ОЛГ з асоційованою формою ХРГІ ПР та при подальшій значній активації гуморальної ланки (підвищення вмісту еозинофілів у периферичній крові, лімфоцитоз, зростання ШОЕ) — для внутрішньовенного введення.

Використовували ефекторні функції антитіл, які визначали широким спектром противірусної активності за допомогою: а) нейтралізації віріонів; б) блокування адгезії віріонів до рецепторів та проникнення їх у клітину (депротеїнізація, піноцитоз); в) опсонізації поверхні віріонів, полегшення їхнього захвату фагоцитами, індуктування фагоцитарної реакції; г) взаємодії з антигенами вірусів, що циркулюють у крові та утворюють імунні комплекси різних розмірів; д) активації системи комплімента за класичним шляхом, лізингу оболонки вірусів та інфікованих клітин (АЗКОЦ); е) індукції АЗКЦ інфікованих клітин НК-клітинами, моноцитами та макрофагами [7, 10, 22].

У пацієнтів з асоційованою формою ХРГІ ПР (ОКГ) при комбiнованому ІД в разі перманентного перебігу хвороби на II етапі лікування застосовували синтетичний тимоміметик, що має оптимальну імунокоригувальну дію на всі ланки імунітету: підвищуються фактори неспецифічного захисту (фагоцитозу, АЗКОЦ), активації клітинної та нормалізації гуморальної ланок.

Отже, застосування на I та II етапах комплексу двох препаратів різної противірусної дії: АН I та АН II з рекombінантними цитокинами (ІФН-2 α) або його індукторами (I та II етапи відповідно) — значно підвищує ерадикаційну ефективність лікування [1]. У разі поєднання двох механізмів дії (противірусного й імуномодульовального) слід очікувати адитивного і синергічного ефектів, зменшення токсичного впливу медикаментів, імовірності появи резистентних форм збудника [2, 12, 13].

Враховуючи значну питому вагу дисбіозів, особливо при асоційованій формі, а також потребу локального застосування таких препаратів у комплексному лікуванні при ХРГІ ПР [11], вводили комбiнований препарат із конкурентною пробіотичною властивістю в ОКГ на I етапі базовим курсом та на II етапі у вигляді підтримувальних доз [20].

Зважаючи на вираженість ознак інтоксикації, дисбіозу, дисметаболических порушень у дітей з ХРГІ ПР у період рецидиву додатково застосовували ентеросорбенти і функціональне харчування як методи екстраімунного впливу [8, 21, 31].

Результати клініко-лабораторних та експериментальних досліджень характеру імунної відповіді в періоді реконвалесценції і реабілітації свідчать про збереження ознак вторинного постінфекційного імунodefіциту, однак на рівні СІН I—II ступенів. Для корекції вказаних патогенетичних змін немає потреби використовувати препарати групи імуномодуляторів. Тому на наступних етапах лікування дітей з ХРГІ ПР застосовували екстраімунну терапію. На II етапі застосовували імуномодульовальні властивості пробіотиків і полівітамінних комплексів [15, 16, 31], на III — додатково вакциноподібну активність імуномодулятора бактеріального [20], у період реабілітації — дієто-, фітотерапію, гомеопатичні препарати для підтримання стабільності функціонування системи антиінфекційної резистентності й імуноендокринної регуляції.

Висновки

Використання основного курсу етіотропної терапії у складі комплексного лікування дітей з ХРГІ ПР скорочує тривалість рецидиву захворювання, але не сприяє елімінації асоціації збудників і відновленню системи протиінфекційного захисту, тому не забезпечує протирецидивної ефективності лікування у пацієнтів. Найбільше скорочення тривалості рецидиву захворювання спостерігалось в ОЛГ, коли хворим призначали етіотропні препарати другого покоління основним курсом, додатково — засоби патогенетичної терапії (цитокінові імуномодулятори при імунній дисфункції та препарати імунoglobulinів) та конкурентний пробіотик з імуно-

модулювальною властивістю при дисбіозах ротової частини глотки і травного каналу до складу комплексного лікування на I етапі. Вказаний терапевтичний комплекс доцільно використовувати при дисбіозі I і II ступенів, вторинній імунній недостатності I ступеня і відсутності сенсibiliзації.

Застосування у два етапи основного і пролонгованого курсів етіотропного лікування у пацієнтів ОЛГ з моно- і асоційованою формами хвороби в період рецидиву і реконвалесценції, а також додаткове включення препаратів для патогенетичної терапії (індукторів інтерфероногенезу або тимоміметиків і пролонгованого курсу конкурентного пробіотика з імуномодулювальною властивістю при тяжких дисбіозах ротової частини глотки та травного каналу II—IV ступенів) до складу комплексного лікування на II етапі, а в період реабілітації — імуномодулятора бактеріального походження — забезпечує стійкий протирецидивний ефект. Досягається висока ерадикаційна ефективність, відновлення колонізаційної резистентності й імунної відповіді,

усунення виявів сенсibiliзації. Таким чином, вказану схему лікування слід застосовувати в дітей з тяжкою формою ХРГІ ПР, особливо при асоційованій формі, а також у разі ризику виникнення резистентних форм збудників внаслідок багаторазового використання традиційних етіотропних препаратів, при дисбактеріозі II—IV ступенів, виражених імунодефіцитах, ускладнених сенсibiliзацією.

Позитивна динаміка імунологічних показників корелювала з видовою належністю ГВ, зі зниженням антигенного навантаження (негативного ПЛР з вірусними ДНК у сироватці крові, зниженням кількості вірусних реплікацій у слині та відповідною реакцією імунної системи на зниження кількості специфічних імуноглобулінів IgM, IgG), ступенем тяжкості ураження порожнини рота. Клінічно спостерігалось значне поліпшення перебігу хвороби. Найвиразніша позитивна динаміка простежувалася під впливом лікувально-профілактичних комплексів у групах ОЛГ (з моно- і асоційованою формами захворювання).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева О.Т., Латышева С.В. Современные аспекты противовирусной и иммунотерапии герпетических стоматитов // Стоматология.— 1988.— № 3.— С. 87—90.
2. Бекетова Г.В., Савичук Н.О. Комплексна терапія рецидивуючого герпесу верхніх відділів травного каналу // Перинатология та педіатрія.— 2002.— № 2.— С. 36—38.
3. Бутенко Г.М. Современные фармакологические подходы к иммунокоррекции // Журнал практического врача.— 1997.— № 4.— С. 8—10.
4. Вельтищев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. (прилож).— 1994.— 67 с.
5. Владимірова Е.В. Герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек // Вестн. дерматол. и венерол.— 1997.— № 2.— С. 45—51.
6. Возіанова Ж.І., Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна — Барра // Мистецтво лікування.— 2005.— № 5.— 5 с.
7. Вороб'єв А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология.— М.: Практическая медицина, 2006.— 287 с.
8. Дегтяр'єва І.І., Опанасюк Н.Д., Харченко Н.В., Гончарова Ю.А. Современные фармакотерапевтические подходы к лечению кишечного дисбактериоза // Фармакологічний вісник.— 1997.— № 2.— С. 32—35.
9. Диагностика герпесвирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ // Бюллетень ВОЗ.— 2001.— Т. 69, № 3.— С. 11—19.
10. Дранник Г.М., Свідро О.В. TORCH-інфекції: герпес // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2006.— № 1 (02).— С. 68—72.
11. Заверная А.М., Головня І.О., Поперека Г.М. Локальне застосування імуномодуляторів у комплексному лікуванні захворювань пародонта і рецидивуючих захворювань слизової оболонки порожнини рота // Зб. наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.— 1998.— Вип. 7, кн. 1.— С. 700—704.
12. Исаков В.А., Архипова Е. И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей.— СПб: СпецЛит, 2006.— 302 с.

13. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу.— Наказ МОЗ України № 626 від 8.10.2007.

14. Крамарев С.О. Герпетична інфекція у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія.— 1997.— № 2.— С. 5—8.

15. Лагодо К.С., Боровик Т.С., Рославцева В.А., Непребелько О.К. Функциональное питание // Рос. педиатр. журн.— 1999.— № 2.— С. 41—44.

16. Лопатина Т.К., Блянєр М.С., Николаєнко В.Н. Иммуномодулирующее действие препаратов эубиотиков // Вестн. Рос. академии мед. наук.— 1997.— № 3.— С. 30—34.

17. Мавров І.І. Герпесвірусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения // Дерматол. та венерол.— 2007.— № 1 (35).— С. 3—8.

18. Морозов С.Ю. Иммунокоррекция и принципы ее применения.— <http://www.mymed.su/?articles/read/148>.

19. Савичук Н.О., Ретіф В.І., Потапенко Л.М. Розповсюдженість захворювань слизової оболонки порожнини рота у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія.— 1998.— № 3.— С. 36—39.

20. Савичук Н.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хронічної кандидогерпетичної інфекції порожнини рота в дітей: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.22/ КМАПО.— К., 2001.— 40 с.

21. Сміян І.С., Лобода В.Ф., Тараховський М.А., Ципкун А.Г. Застосування ентеросорбентів у дітей в умовах сучасної екологічної ситуації // Педіатрія, акушерство, гінекологія.— 1995.— № 2.— С. 20—22.

22. Титов А.П., Карпов І.А. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология.— http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&task=view&id=305&Itemid=52.

23. Тузанкина И.А., Синявская О.А., Шершнев В.И. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике.— Екатеринбург, 1998.— 135 с.

24. Фэлэйс Д.Л. Экстренная помощь в стоматологии.— М.: Медицинская литература, 1999.— С. 349.

25. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клин. мед.— 1996.— № 8.— С. 7—12.

26. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология.— 2001.— № 1.— С. 9—16.

27. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные инфекции в амбулаторной практике // Инфекции и антимикробная терапия.— 2000.— Т. 2, № 2.— С. 1—9.

28. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология.— 2001.— Т. 3.— С. 361—369.

29. Чечина О.Е., Жукова О.Б., Рязанцева Н.В. и др. Вирусиндуцированная модуляция программы апоптотической

гибели клетки // Бюллетень сибирской медицины.— 2005.— № 4.— С. 78—83.

30. Шенгеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— Т. 7, № 1.— С. 61—65.

31. Шенгеров Б.А. Пробиотики и функциональное питание // Антибиотики и химиотерапия.— 1997.— № 7.— С. 30—34.

32. Gleeson M., Cripps A.W., Clancy R.L. Modifiers of the human immune system // Immunology and Cell Biology.— 1995.— Vol. 73 (5)— P. 397—404.

АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМЕ ГЕРПЕСА КОЖИ ОКОЛОРОТОВОГО УЧАСТКА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ

Б.Г. Коган, Н.О. Савичук, О.Е. Олейник

Рассматривается проблема терапии часто рецидивирующего герпеса, в частности у детей. Предложена новая тактика лечения с учетом клинической формы заболевания.

ALGORITHM OF COMPLEX THERAPY TO OFTEN RECURRENT FORM HERPES OF THE PERIORAL REGION AND MUCOUS MEMBRANE IN CHILDREN

B.G. Kogan, N.O. Savuchuk, O.E. Oliynyk

Treatment of the recurrent herpes, particularly, in children discussed. A new tactics of treatment taking into account clinical forms of disease is proposed.

УДК 616.594-006.03

ВИПАДОК ТРИХОЕПІТЕЛІОМИ В ПРАКТИЦІ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

Д.С. Поліщук, С.Й. Поліщук

Хмельницький обласний шкірно-венерологічний диспансер

Ключові слова: трихоепітеліома, пухлини, лікування.

Трихоепітеліома — це доброякісна невоїдна пухлина придатків шкіри зі структурами, властивими волоссяним мішечкам.

Враховуючи, що останнє десятиріччя характеризується збільшенням кількості новоутворень шкіри (базальноклітинного раку — БКР, невоїдних утворень, папіловірусної інфекції — ПВІ), це робить їх актуальною проблемою сучасної дерматології [2].

Трихоепітеліоми в зарубіжній та вітчизняній літературі описані мало. Виявляють ці пухлини зрідка, вони різноманітні за будовою, а тому складно піддаються систематизації. Більшість робіт, що базуються на поодиноких спостереженнях, присвячено морфології трихоепітеліом [1].

Термін «трихоепітеліома» вперше застосував Larisch (1894). Надалі такі пухлини описували під назвами аденоїдно-кістозної епітеліоми Брука, трихоепітеліматозного невуса, аденоїдно-кістозної акантоми, фолікулярного невуса та іншими.

Повторно термін «трихоепітеліома» запровадив Lever (1948), який запропонував називати так доброякісні пухлини придатків шкіри з диференціюванням у бік волоссяних фолікул.

Розрізняють дві форми новоутворення — множинну та солітарну. *Трихоепітеліома множинна* успадковується за автосомно-домінантним типом. Захворювання виникає в дитячому та юнацькому віці у дівчаток у період статевого дозрівання, іноді хвороба буває природженою. На шкірі обличчя, рідше на волоссяній частині голови, та інших ділянках шкіри виникають зазвичай множинні щільні пухлиноподібні вузлики розмірами від 2—3 мм до маленької горошини округлої форми світло-рожевого кольору, іноді з жовтуватим відтінком.

Трихоепітеліома солітарна виникає у більш пізньому віці, характеризується розвитком великого в діаметрі — до 2 см та більше, глибокого пухлинного вогнища на різних ділянках загального покриття з гладенькою поверхнею або з лущенням на поверхні та телеангіектазіями. Будова трихоепітеліоми різноманітна. Характерним для всіх видів цих пухлин є структури, що нагадують волоссяні мішечки.

Діагноз встановлюють на підставі кінчної картини та гістологічних даних.

Диференціюють діагноз із епітеліомою Брука, базаліомою, сирінгомою, екринною аденомою, спіроденомою, дермоїдною та епідермоїдною кістами.

Наводимо наше спостереження: хвора К. (рисунок), жителька Хмельницької області віком 24 ро-

ки. Районний дерматолог направив на консультацію в Хмельницький обласний шкірно-венерологічний диспансер для встановлення діагнозу.

Хворіє з 11 років, відтоді як уперше з'явилися висипання на шкірі обличчя та волосистій частині голови. Лікування, яке призначали за місцем проживання, не давало покращення. З анамнезу відомо, що народилася першою дитиною в сім'ї, у фізичному та розумовому розвитку від однолітків не відставала, росла і розвивалася в задовільних матеріально-побутових умовах. Закінчила середню школу, працює на різних роботах. У дитинстві перенесла скарлатину, кір, пієлонефрит. Діагностовано виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Локальний статус. На шкірі обличчя, носогубних складках, повіках, чолі та волосистій частині голови множинні згруповані вузликово-пухлинні утворення округлої форми жовто-рожевого кольору розміром від 2—3 мм до горошини з гладенькою поверхнею.

На шкірі спини поодинокі папіломи та вогнища з гіперпігментацією шкіри. Біопсію шкіри № 43106 від 06.04.06 проведено в Інституті дерматокосметології лікаря Богомолець. У середньому шарі дерми структури, що нагадують волоссяні фолікули, вистелені багатощаровим плоским епітелієм та заповнені кератином. Загальний аналіз крові: Нв — 135 г/л, ер. — $5 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $233 \cdot 10^9/л$, л. — $3,7 \cdot 10^9/л$; п. — 1 %, с. — 44 %, е. — 4 %, л. — 40 %, м. — 5 %, ШОЕ — 12 мм/год. Біохімічний аналіз крові — без патоло-



Рисунок. *Трихоепітеліома*

гії. Загальний аналіз сечі — без особливостей. КСР — негативний результат. Антитіл до ВІЛ та вірусного гепатиту В не виявлено. Ревматологічний комплекс (С-реактивний білок, антистрептолізин, антигіалуронідаза, ревматоїдний фактор, сіалові кислоти) без відхилень від норми.

ЕКГ: ритм синусовий, горизонтальне положення осі серця, метаболічні зміни в міокарді лівого шлуночка.

На підставі даних анамнезу, клінічних виявів та результатів гістологічного дослідження встановлено діагноз: трихоепітеліома.

Лікували хвору в два етапи: на першому використовували препарати інтерферону: інтерферон λ -2 — «Лаферон» 3 млн ОД щоденно (на курс 30 млн), «Віферон» у свічках 1 млн ОД (на курс 10 млн), вітамін Е по 400 мг/добу, «Епадол», «Магне-В₆». Подальше лікування проводили в Інституті дерматокосметології лікаря Богомолець.

Таким чином, трихоепітеліоми існують тривало та самостійно, не регресують, іноді виразкують, трансформуються в базеліому. Хворі з цією пухлиною повинні перебувати на диспансерному обліку в лікаря-дерматолога та онколога.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи.— М.: Медицина, 1973.— 239 с.
2. Дубенский В.В., Гарманов А.А., Слюсар Н.Н. Некоторые аспекты патогенеза новообразований кожи и их комплексное лечение // Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 2004.— № 4.— С. 4—7.
3. Кузнецова Н.П., Чащин А.Ю. К вопросу о паранеопла-

зиях кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 2003.— № 5.— С. 6—8.

4. Машкейсон А.Л. Лечение кожных болезней.— М.: Медицина, 1990.— 559 с.

5. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. Афонин А.В. К проблеме лечения базелиомы кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 2005.— № 5.— С. 4—9.

6. Цветкова Г.М., Калантаевская К.А., Сыч Л.М. Справочник по гистологической диагностике кожных заболеваний — К.: Здоров'я, 1981.— 246 с.

СЛУЧАЙ ТРИХОЭПИТЕЛИОМЫ В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

Д.С. Полищук, С.И. Полищук

В статье описан случай редкого генодерматоза доброкачественной опухоли кожи, который может трансформироваться в базелиому.

CASE OF THE TRICHOEPITHELIOMA

D.S. Polischuk, S.I. Polischuk

The present article is dealing with a rare case of genetic dermatosis of benign tumour which can be transformed into baselioma.

УДК 616-052:616.5-036.12(049.5)(477):[616-00+159.9+316.6

ПОДАЛЬША ВАЛІДАЦІЯ УКРАЇНСЬКОЇ ВЕРСІЇ ДЕРМАТОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАЛЬНИКА ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ SKINDEX-16

П.В. Чернишов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: якість життя, атопічний дерматит, SCORAD.

Весвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) офіційно називає створення, уніфікацію та стандартизацію концепцій, що стосуються вивчення якості життя, актуальними проблемами сучасної науки [13]. Ця концепція має психологічні, соціальні та фізичні розділи [11]. За рекомендаціями ВООЗ якість життя слід визначати як індивідуальне співвідношення власного становища в суспільному житті у контексті його культури та систем цінностей з цілями індивідууму, його планами, можливостями, ступенем непристосованості [12]. Європейська академія дерматології та венерології наполегливо закликає дерматологів використовувати та розробляти показники якості життя [10]. Техніка підрахунку показників якості життя базується на опитувальниках. Вони охоплюють усі можливості негативного впливу хвороби на життя пацієнта. У дерматології використовують низку загальних опитувальників стосовно стану здоров'я та спеціально пристосованих для певних дерматозів [7]. Особливого значення методики визначення якості життя хворих дерматологічного профілю набувають на тлі досліджень у Європі та США, які доводять потребу залучення пацієнтів до вибору методів терапії, що передбачає революцію у відносинах хворий — лікар [1].

Опитувальник для визначення якості життя дерматологічних хворих SKINDEX здобув міжнародне визнання. Він складається з двох частин, що присвячені фізичному здоров'ю, і трьох частин, що охоплюють психосоціальний стан пацієнтів [5]. У практичних дерматологічних закладах, наприклад, переважній клініці чи поліклініці, треба використовувати найкоротші варіанти опитувальників. Важливе значення мають також легкість використання та оцінки результатів опитування [7]. З огляду на це було розроблено спрощені версії опитувальника SKINDEX — SKINDEX-29 та SKINDEX-16, які швидко стали популярними в різних країнах [4, 6, 8, 9].

Процедура створення та міжкультурної адаптації українських версій опитувальників для визначення якості життя SKINDEX-29 та SKINDEX-16 відповідала міжнародно визнаній методиці. Було підтверджено їхню добру дискримінантну валідність, чутливість до змін та надійність методом повторного тестування [2].

Ще одним показником, важливим для валідації опитувальника, є його внутрішня узгодженість. З метою гарантування високої якості даних шкали опитувальників мають бути адекватно представлені окремими питаннями. Для визначення внутрішньої узгодженості використовують коефіцієнт альфа Кронбаха. Він, відповідно до сучасних міжнародних вимог, повинен бути не меншим ніж 0,70 [3].

Коефіцієнт альфа Кронбаха — це оцінка надійності, яка базується на гомогенності шкали та обчислюється як сума кореляцій між відповідями на запитання всередині однієї тестової групи. Метод, який запропонував Лі Кронбах, полягає в порівнянні розкидів кожного елемента всієї шкали. Якщо розкид результатів тесту менший, ніж розкид результатів для окремого запитання, то, відповідно, кожне з них спрямоване на дослідження однієї й тієї самої привабливості, властивості або явища. Вони виробляють значення, яке можна вважати за дійсне. Якщо таке значення виробити неможливо, тобто є випадковий розкид під час відповіді на запитання, тест не є надійним, і коефіцієнт альфа Кронбаха дорівнюватиме нулю. Якщо ж тест надійний, коефіцієнт альфа Кронбаха дорівнюватиме одиниці. У його розрахунковій формулі взято до уваги кількість запитань, загальну дисперсію оцінок індивідів та суму дисперсій балів, добутих респондентами за кожним пунктом шкали [12].

Мета роботи — провести подальшу валідацію української версії загальнодерматологічного опитувальника якості життя SKINDEX-16 відповідно до міжнародних норм, а саме, визначити внутрішню узгодженість цього опитувальника.

Матеріали та методи дослідження

Опитувальники якості життя є інтелектуальною власністю і захищені законом про авторські права. Переклад та використання без офіційного дозволу власників авторських прав є протизаконним та переслідується відповідно до норм міжнародного права і законів України. Автор цієї статті має офіційний дозвіл на використання опитувальників.

Внутрішню узгодженість української версії загальнодерматологічного опитувальника якості життя SKINDEX-16 визначали за допомогою коефіцієнта альфа Кронбаха окремо для кожної складової ка-

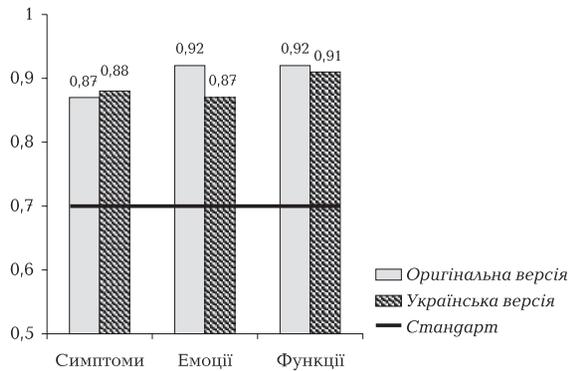


Рисунок. Коефіцієнт альфа Кронбаха для категорій оригінальної версії опитувальника SKINDEXT6, української версії опитувальника SKINDEXT6 та сучасний міжнародний стандарт мінімального значення цього показника

тегорії опитувальника (симптоми, емоції, функції) згідно із загальноприйнятою міжнародною методикою. Для цього використовували результати української версії SKINDEXT-16, отримані у 80 пацієнтів із псоріазом, атопічним дерматитом та екземою кистей.

Коефіцієнт альфа Кронбаха обчислювали за формулою:

$$\alpha = \frac{N}{N-1} \cdot \frac{\sigma_x^2 - \sum_{i=1}^N \sigma_{y_i}^2}{\sigma_x^2}$$

де N — кількість елементів у шкалі, σ_x^2 — дисперсія загального тестового балу, $\sigma_{y_i}^2$ — дисперсія елементу i [12].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коляченко В.Г., Чернишов П.В. Ренесанс дерматології // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 4.— С. 89—90.
2. Чернишов П.В. Створення та міжкультурна адаптація українських версій опитувальників SKINDEXT-29, SKINDEXT-16, індексу недієздатності при псоріазі та подальша валідація української версії дерматологічного індексу якості життя // Лікарська справа.— 2009.— № 1—2.— С. 95—99.
3. Augustin M., Amon U., Bullinger M., Gieler U. Recommendations for the assessment of quality of life in dermatology // Dermatol. Psychosom.— 2000.— Vol. 1.— P. 84—87.
4. Augustin M., Wenninger K., Amon U. et al. German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results // Dermatology.— 2004.— Vol. 209 (1)— P. 14—20.
5. Chren M.M., Lasek R.J., Quinn L.M. et al. Skindex, a Quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness // J. Invest. Dermatol.— 1996.— N 107.— P. 707—713.
6. Chren M.M., Lasek R.J., Sabay A.P., Sands L.P. Measurement properties of SKINDEXT-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases // J. Cutan. Med. Surg.— 2001.— Vol. 5.— P. 105—110.
7. Finlay A.Y. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide // British J. Dermatol.— 1997.— Vol. 136.— P. 305—314.
8. Higaki Y., Kawamoto K., Kamo T. et al. The Japanese version of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases // J. Dermatol.— 2002.— Vol. 29.— P. 693—698.
9. Jones-Caballero M., Penas P.F., Garcia-Diez A. et al. The Spanish version of Skindex-29 // Int. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 39.— P. 907—912.
10. Katsambas A. Quality of life in dermatology and the EADV // J. Eur. Acad. Dermatol. Enereol.— 1994.— Vol. 3.— P. 211—214.
11. Price P., Harding K.G. Defining quality of life // J. Wound Care.— 1993.— N 2.— P. 304—306.
12. Reamer F.G. Protecting research subjects and unintended consequences: the effect of guarantees of confidentiality // Public Opinion Quarterly.— 1979.— Vol. 43, N 4.— P. 497—506.
13. Stque M.J., Hays R.D., Fayers P.M. Quality of life assessment in clinical trials: methods and practice.— New York: Oxford University Press, 1998.— 360 p.
14. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // Soc. Sc. Med.— 1995.— Vol. 41.— P. 1403—1409.

Результати та їхнє обговорення

Коефіцієнт альфа Кронбаха обчислено для кожної категорії української версії опитувальника SKINDEXT-16 (рисунок). Значення коефіцієнта були в діапазоні від 0,87 до 0,91. Вони майже не відрізнялися від коефіцієнтів, обчислених для оригінальної версії SKINDEXT-16 [6]. Лише для категорії «емоції» величина альфа Кронбаха для української версії опитувальника виявилася дещо меншою, але неістотно. Добуті значення для кожної категорії значно перевищували міжнародно визнаний мінімальний стандарт для цього коефіцієнта (0,70).

Високі значення коефіцієнта альфа Кронбаха для кожної складової української версії дерматологічного опитувальника якості життя SKINDEXT-16 переконливо доводять її високий рівень внутрішньої узгодженості. Ці дані є важливою ланкою валідації української версії опитувальника SKINDEXT-16.

Українську версію опитувальника SKINDEXT-16 можна використовувати з практичною та дослідницькою метою. Подальша валідація опитувальника сприятиме підвищенню рівня довіри до нього. Впровадження цього важливого інструмента у вітчизняну охорону здоров'я дасть змогу лікарю індивідуалізувати свої поради за рахунок додаткової інформації та поліпшити зворотний зв'язок хворий — лікар. Оцінка якості життя у дерматологічних хворих може мати велике перспективне значення і для системи охорони здоров'я України.

Автор висловлює щире подяку доктору М.М. Chren (США) за люб'язний дозвіл на переклад та використання опитувальників якості життя та допомогу в роботі.

**ДАЛЬНЕЙШАЯ ВАЛИДАЦІЯ УКРАЇНСЬКОЇ ВЕРСІЇ
ДЕРМАТОЛОГІЧЕСЬКОГО ОПРОСНИКА
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ SKINDEX-16**

П.В. Чернышов

Приведена оцeнка внутрeннeй согласованности украинской версии дерматологического опросника для определения качества жизни SKINDEX-16. Значение коэффициента альфа Кронбаха для шкал опросника было в диапазоне от 0,87 до 0,91. Полученные данные подтвердили надежность опросника SKINDEX-16 по показателю внутрeннeй согласованности.

**FURTHER VALIDATION OF THE UKRAINIAN VERSION
OF THE DERMATOLOGIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE SKINDEX-16**

P.V. Chernyshov

Internal consistency of the Ukrainian version of SKINDEX-16 was measured. Scale scores were internally reliable (Cronbach's alpha = 0,87–0,91). Reseived data confirmed reliability of questionnaire SKINDEX-16.

УДК 616.53-002.25-085.322:616.15

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ДЕМОДЕКОЗУ, РОЗАЦЕА І ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ (АКНЕ) НА ЗАСАДАХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ З УРАХУВАННЯМ АНАЛІЗУ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНИХ ТЕСТІВ НА НАЯВНІСТЬ КЛІЩІВ-ДЕМОДИЦИД ТА ПРИКМЕТНИХ КЛІНІЧНИХ СИМПТОМОКОМПЛЕКСІВ, ПРИТАМАННИХ ЦИМ ДЕРМАТОЗАМ Повідомлення 2*

А.В. Клименко, В.І. Степаненко

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

Ключові слова: демодекоз, розацеа, вугрова хвороба (акне), діагностика, лабораторні тести на наявність кліщів-демоцидів, прикметні клінічні ознаки, диференційна діагностика на засадах доказової медицини.

Діагностика та диференційна діагностика демодекозу, розацеа і вугрової хвороби (акне) ґрунтуються на анамнезі, клінічній картині та певних особливостях перебігу запального процесу, а також результатах лабораторних досліджень на виявлення кліщів-демоцидів (*Demodex folliculorum* і *Demodex brevis*) у ділянках ураженої шкіри.

Етіологія і патогенез демодекозу, розацеа та акне не повністю з'ясовані. Водночас є низка подібних та взаємопов'язаних чинників, що мають значення у розвитку цих дерматозів. Подібна локалізація запалення, зокрема на шкірі обличчя, а також морфологічні елементи шкірної висипки, хронічний клінічний перебіг і тактика лікування хворих. Однак окремі особливості етіопатогенезу, клінічної картини та перебігу цих дерматозів вказують на певну прикметність кожної з нозологій.

Питання щодо нозологічної самостійності демодекозу лишається дискусійним серед профільних спеціалістів. Зокрема в попередні десятиліття дослідники знаходили кліщів-демоцидів у людей зі здоровою зовні шкірою. Це дало підстави вважати *D. folliculorum* і *D. brevis* нешкідливими або умовно-патогенними для хазяїв, обтяжливими при певних акнеподібних ураженнях шкіри обличчя [4, 10, 23]. Є повідомлення про випадкове виявлення кліщів-демоцидів у 20—30 % біоптатів зі шкіри обличчя практично здорових людей [22, 23]. Згідно з даними Е. Воннар et al. [19], середня щільність кліщів у хворих на розацеа становила 49,8 на 10 см² шкіри обличчя, а в осіб контрольної групи (практично здорові люди) — 10,8 на 10 см² дослідженої ділянки шкіри. Інші автори вказують на виявлення *D. folliculorum* і *D. brevis* у 20 з 25 обстежених з розацеа, а також у 2 з 20 людей зі здоровою зовні шкірою (група контролю) [24]. Середня щільність паразитів, виявлених у хворих на

розацеа, становила 4,9 на 1 см², а у пацієнтів групи контролю — 2,1 на 1 см² шкіри обличчя.

Потрібно зазначити, що деякі дослідники вважають *D. folliculorum* головними в розвитку розацеа [18]. Інші науковці-дерматовенерологи ототожнювали демодекоз з розацеа [11]. Водночас, підтверджуючи присутність кліщів-демоцидів у патологічних елементах шкірної висипки при розацеа, автори висловлюють думку про непрямий зв'язок *D. folliculorum* і розацеа [5]. Це припущення роблять на підставі того, що клінічний перебіг розацеа не вкладається в поняття звичайного паразитарного захворювання шкіри: паразит + шкіра = захворювання + антипаразитарне лікування = виліковування.

М.А. Бабаєва і співавтори [2] знаходили кліщів-демоцидів у 42 % обстежених з різними клінічними формами вугрової хвороби. Ці дослідники вказують, що частота виявлення *D. folliculorum* в обстежених хворих залежала від форми вугрової хвороби. Найчастіше кліщі були при розацеаподібній формі (92,7 % спостережень), рідше — при конглобатній (41,3 %) та акнеподібній (29 %). На підставі аналізу проведених досліджень автори роблять висновок, що кліщі-демоциди є вагомими патогенними чинниками виникнення і розвитку вугрової хвороби. А в роботі W. Cunliffe [20] вказано, що кліщі *D. folliculorum* розміщуються у верхній ділянці волосяного фолікула, тому не мають значення в патогенезі вугрової хвороби.

На сучасному етапі більшість профільних спеціалістів пов'язують з кліщами-демоцидами самостійні ураження шкіри. Виявлення їх вважається визначальним для встановлення діагнозу демодекозу. Хоча питання діагностичної значущості кількісних показників *D. folliculorum* і *D. brevis* лишається дискусійним.

На сьогодні дослідники дотримують методики виявлення кліщів-демоцидів на 1 см² ураженої ділянки шкіри. Діагностично значущою для встановлення демодекозу вважають показник більш як 5 особин на 1 см² шкіри [1].

* Повідомлення 1 у № 1, 2009, с. 44—56.

З урахуванням аналізу наведених літературних повідомлень частота лабораторного виявлення кліщів-демоцидів може становити: в осіб зі здоровою зовні шкірою обличчя 10 % і більше; у хворих на вугрову хворобу (акне) — 15 %; у пацієнтів з розацеа — 50 % і більше; у хворих на демодекоз — 100 %.

Таким чином, оптимізація діагностики та диференційної діагностики демодекозу, розацеа і акне потребує розроблення нових алгоритмів, а також запровадження спеціальних обчислювальних методів, які застосовують у біології та медицині.

Матеріали та методи дослідження

У період 2006—2008 років комплексно обстежено 247 пацієнтів: 184 з вугровою хворобою (акне), 33 — з розацеа, 30 — з демодекозом. Жінок було 163 (66 %), чоловіків — 84 (34 %). Вік хворих коливався від 20 до 68 років, зокрема 200 (81 %) із 247 — від 20 до 50 років.

Крім того, було детально проаналізовано результати клініко-лабораторних досліджень, зареєстрованих в амбулаторній картці та історії хвороби 158 хворих на вугрову хворобу та 31 пацієнта з демодекозом, які в 2002—2005 роках проходили обстеження та лікування в спеціалізованих дерматовенерологічних закладах Києва.

Загальна кількість хворих, яких було залучено до реалізації запропонованої нами наукової розробки щодо удосконалення діагностики та диференційної діагностики акне і акнеподібних дерматозів (розацеа, демодекоз), зокрема на засадах доказової медицини, становила 436 осіб.

У всіх обстежених (247 пацієнтів) проведено спеціальні лабораторні дослідження на виявлення *D. folliculorum* та *D. brevis*. Зокрема під мікроскопом вивчали патологічний матеріал, взятий з вогнищ запалення на шкірі обличчя. Залежно від клінічної форми дерматозу матеріалом для дослідження слугували лусочки, кірки, гній пустул, вміст вивідних проток сальних залоз.

Треба зауважити, що дотепер не існує загальноприйнятої методології забору патологічного матеріалу та проведення мікроскопічного дослідження на виявлення кліщів-демоцидів. Зокрема, для визначення кількості кліщів на шкірі (площа 1 см²) окремі дослідники [1] рекомендують наносити на певну ділянку краплю клею цианакрилу і накривати її покривним склом. Після висихання клею скельце відривають від поверхні шкіри разом з роговим шаром і вмістом фолікулів та проводять мікроскопічне дослідження на виявлення *D. folliculorum* і *D. brevis*. Однак цей метод доволі травматичний і діагностично недостатньо інформативний.

Ми застосовували раціональніший та достатньо інформативний метод лабораторного дослідження, запропонований Б.Г. Коганом [12]. Попередньо для розрихлення епідермісу на обмежені ділянку ураженої шкіри обличчя наносили суміш, до складу якої входить 5 % розчин саліцилової кислоти, 20 % розчин «Димексиду» та 25 % розчин молочної кислоти в гліцерині (основа). Далі накладали клаптик (площею 1 см²) прозорої липучої плівки. Через 5—10 хв її з лусочками, кірками і волосинами відрива-

ли за допомогою пінцета та вивчали під мікроскопом. Крім того, враховуючи паразитування кліщів-демоцидів у сально-волосяних фолікулах, для отримання дослідного матеріалу з вивідних проток сальних залоз застосовували ложечку Фолькмана. Зскрібок також піддавали мікроскопічному дослідженню на наявність *D. folliculorum* і *D. brevis*.

Результати комплексного обстеження хворих на вугрову хворобу, розацеа і демодекоз становили масив даних для аналізу виявлених симптомів хвороби, їхньої частоти й діагностичної інформативності. Зокрема, враховували анамнез, чинники, які могли сприяти розвитку запалення, клінічну картину, а також певні вияви, що розрізняють або заперечують ознаки порівнюваних хвороб. Використовували обчислювальні методи, які базуються на теорії розпізнавання образів з логічним і ймовірносним підходом. Логічний (детермінантний) підхід передбачає визначення специфічних мінімальних симптоматичних комплексів, які притаманні відповідним дерматозам.

Для ймовірносного підходу використано алгоритми, що базуються на формулі Байеса (теорема про обернену ймовірність) [9, 21], що пов'язує апостеріорні (посттестові) знання з апріорними (первісно бездоказовими) ймовірностями, а також на методи послідовного статистичного аналізу Вальда [8].

За формулою Байеса умовну ймовірність встановлення нозологічного діагнозу обчислювали з урахуванням інформації про апріорну ймовірність захворювань у цій популяції, а також умовну ймовірність симптомів в окремому випадку хвороби та в усій групі обстежених з вугровою хворобою, розацеа і демодекозом.

Апріорну ймовірність поширення конкретної хвороби розглядають як відношення кількості пацієнтів з певною диференційованою хворобою до кількості пацієнтів з усіма диференційованими хворобами в усій групі, а апостеріорна ймовірність виявлення хвороби (встановлення діагнозу) визначається після результатів тестів.

Нижче наведено формулу, яку називають повною формулою Байеса, або теоремою гіпотез, її використовують також з метою вибору діагностичних гіпотез.

$$\frac{P(A_k) P(x_{ij}/A_k)}{P(A_k/x_{ij})} = \sum P(A_k) P(x_{ij}/A_k),$$

де $P(A_k)$ — апріорна ймовірність захворювання у групі хворих, $P(A_k/x_{ij})$ — ймовірність захворювання при цьому симптомі, $P(x_{ij}/A_k)$ — ймовірність появи цього симптому при цьому захворюванні.

Ймовірність симптому визначають для окремих хвороб і для всієї групи захворювань, що розглядаються, за формулами:

$$P(x_{ij}) = N(x_{ij}) / \sum N(A_k),$$

де k — кількість захворювань, які розглядаються, в групі; i — номер симптому; j — його діапазон (градация); $N(x_{ij})$ — кількість хворих із цим симптомом у групі захворювань; $\sum N(A_k)$ — загальна кількість хворих у групі.

Отримана величина апріорної ймовірності $P(x_{ij})$ відповідає частоті симптому для всієї групи, тобто

апріорній імовірності наявності симптому для будь-якого хворого в групі незалежно від того, яке в нього захворювання.

Умовну імовірність симптомів при окремому захворюванні (відношення кількості хворих із цим симптомом до загальної кількості пацієнтів із цією хворобою) обчислюють за формулою:

$$P(x_{ij}/A_1) = N(x_{ij}/A_1) / \Sigma N(A_1).$$

Використовуючи ці величини, дістаємо повну ймовірність симптому, підсумовуємо добуток апріорних імовірностей захворювань (діагнозів) A_1, A_2, \dots, A_k на ймовірності відповідного симптому при кожному захворюванні.

Загальна кількість хворих, залучених у групу для виконання відповідних розрахунків, зокрема з урахуванням власних клініко-лабораторних досліджень (247 осіб) та аналізу даних 189 історій хвороб, становила 436 осіб. При цьому в 342 пацієнтів діагностовано вугрової хвороби, у 33 — розацеа, у 61 — демодекоз. Апріорна ймовірність вказаних нозологічних форм, визначених за формулою $P(A_k) = N(A_k) / \Sigma N(A_k)$, для вугрової хвороби становила 0,7862, для демодекозу — 0,1379, для розацеа — 0,0759 (сума дорівнює 1).

З метою оптимізації альтернативної діагностики вугрової хвороби, розацеа і демодекозу було використано методику неоднорідної послідовної процедури (НПП), яку розробив А.А. Генкін [7] для використання в біології та медицині. Послідовна процедура розпізнавання походить від методу Байєса з доповненням розрахунків обмеженням у вигляді діагностичних порогів. Додатково до методу Байєса застосовано послідовний критерій відношень імовірностей. Цей метод, який дістав назву послідовного аналізу Вальда, передбачає оцінку двох розподілів однієї ознаки. Методика послідовної статистичної процедури, адаптована до медичної діагностики, ґрунтується на застосуванні послідовного критерію відношення ймовірностей для випадку багатьох розподілів незалежних ознак. Останніми десятиріччями послідовний статистичний аналіз широко застосовують для диференційної діагностики в деяких галузях клінічної медицини, зокрема і в дерматовенерології. Так, байєсівський підхід і табличні методи ймовірності й альтернативної діагностики застосовували в дослідженнях з оптимізації діагностики і нозологічної диференціації спадкових дерматозів [13, 17], хламідіозу, раннього прихованого сифілісу [3, 16], а також atopічного дерматиту в дітей та підлітків [14].

Методика неоднорідної послідовної процедури полягає в порівнянні диференційованих хвороб в умовах накопичення діагностичної інформації шляхом послідовного множення відношень імовірності симптомів x_1, x_2, \dots, x_k при захворюваннях A_1 і A_2 , які переривають у разі досягнення одного з порогів. Для зручності множення відношень імовірностей замінено додаванням їхніх логарифмів. Логарифм відношень імовірностей ознаки, яка розглядається, при захворюваннях, що порівнюють, заведено брати з двома знаками після коми і множити

на 10 (або на 100). У такому вигляді його називають діагностичним коефіцієнтом (ДК).

$$DK = 10 \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)}.$$

Порогові суми діагностичних коефіцієнтів дослідник вибирає з урахуванням допустимого відсотка похибок огляду хвороби A_1 і його хибної діагностики (коли насправді у пацієнта хвороба A_2). У посібнику Е.В. Гублера [9] наведено готові таблиці «Діагностичні коефіцієнти при різній величині відношень імовірності» і «Порогові суми діагностичних коефіцієнтів при різному допустимому відсотку похибок діагностики».

Добуті шляхом вивчення частоти різних ознак при хворобах, які порівнюють, діагностичні коефіцієнти вносять у діагностичні таблиці, розташовуючи відповідно до їхньої інформативності. Інформативність ознаки обчислюють за формулою:

$$J(x_{ij}) = DK(x_{ij}) \cdot 0,5 [P(x_{ij}/A_1) - P(x_{ij}/A_2)].$$

Встановлення клінічного діагнозу з урахуванням скарг пацієнта, анамнезу захворювання та об'єктивних даних нерідко є складним завданням для лікарів різних спеціальностей, зокрема і дерматовенерологів. Застосовують різноманітні діагностичні тести. Допомогають також клінічний досвід лікаря, дані спеціальної літератури та оперативна оцінка добутої інформації. Водночас для правильної інтерпретації результатів діагностичних досліджень лікар має дотримувати певних фундаментальних принципів.

Під діагностичним тестом, як правило, розуміють лабораторне дослідження. Однак у відповідному аспекті існують принципи, які можна застосовувати також до даних анамнезу, фізикального та інструментального досліджень, а також до ситуацій, коли діагностичним тестом може слугувати цілий комплекс показників. Клінічні показники з урахуванням даних діагностичних тестів можуть бути різних типів: якісні, порядкові та кількісні. Незалежно від характеру цих типів клініцисти, як правило, їх спрощують.

Процес встановлення діагнозу дотепер залишається недосконалим — у низці випадків лікар може лише припускати, що діагноз правильний. На сучасному етапі клініцисти все частіше висловлюють своє переконання в діагнозі через імовірність. Тож лікар повинен розуміти математичну суть діагностичної цінності тестів у різних ситуаціях. Це допомагає зменшити ступінь невизначеності різних діагностичних тестів та точніше їх оцінити або усвідомити ступінь своєї невпевненості у діагнозі.

Для розуміння діагностичної цінності тестів з позицій доказової медицини Р. Флетчер і співавтори [15] запропонували оригінальну чотирипільну таблицю (рис. 1), що дає змогу визначати співвідношення між результатами тестування та правильним діагнозом. Результат тесту може бути позитивним (патологія) чи негативним (норма), а захворювання або є, або немає. Можливі чотири варіанти тлумачення результатів тесту — два справжніх і два хибних. Правильний — це позитивний результат у разі

		Хвороба	
		Є	Немає
Тест	Позитивний	Справжньо- позитивний a	Хибно- позитивний b
	Негативний	Хибно- негативний c	Справжньо- негативний d

Рис. 1. Співвідношення між результатами діагностичного тесту і наявністю хвороби
Є два варіанти правильного результату тесту (справжньопозитивний і справжньонегативний) та два варіанти хибного результату (хибнопозитивний і хибнонегативний)

захворювання або негативний, якщо його немає. Результат хибний, коли тест позитивний (хибнопозитивний), хоча пацієнт здоровий, або негативний (хибнонегативний), тоді як пацієнт хворий.

Оцінка достовірності тесту ґрунтується на порівнянні його результату з результатом певного точного способу виявлення хвороби, тобто показника істини, що заслуговує на довіру, визначеного референтним або еталонним методами дослідження.

Метою всіх клінічних досліджень, присвячених оцінці діагностичних тестів, є отримання даних, достатніх для заповнення всіх чотирьох полів таблиці (див. рис. 1). Якщо цих даних немає, неможливо оцінити ризик помилкової діагностики, що є найважливішою характеристикою кожного тесту. Водночас заповнити усіх чотири поля таблиці буває дуже складно, адже об'єктивні та надійні способи встановлення діагнозу іноді недоступні з практичних причин.

Взаємовідношення між результатами діагностичного тесту і реальною наявністю або відсутністю

хвороби зображено на рис. 2. Це також чотирипільна таблиця, але з додаванням деяких важливих уявлень.

Чутливість і специфічність лабораторного тесту визначали за чотирипільною таблицею [15]. Чутливість — як частину осіб з позитивним результатом тесту в популяції із хворобою, що вивчають, а специфічність — як частину осіб з негативним результатом тесту в популяції без хвороби, що вивчають.

Вивчаючи частоту клінічних симптомів при вугровій хворобі (акне), демодекозі та розацеа визначали відсотки, середню похибку, дисперсію, стандартне відхилення, довірчий інтервал за формулою $x \pm t_{0,5\%} \cdot S$.

Значущість якісних відмінностей між групами визначали за допомогою точного методу Фішера з використанням кутового перетворення.

Значущість добутих відсотків показників, яка вказує на випадковість або не випадковість цього явища, оцінювали за відношенням відсотка з середньою похибкою або порівнюючи нижню межу довірчого інтервалу з величиною відсотка на одне спостереження у взятій групі [6]. Високу значущість мали ознаки, відсоток яких перевищував свою середню похибку більш ніж у 3 рази, не випадковими вважали також явища, частота яких становила відсоток, що перевищував середню похибку не менше ніж удвічі.

Ефективність діагностичного тесту визначали за допомогою чотирипільної таблиці [15]. Додатково до цих розрахунків здійснювали обчислення за формулами, що містяться в теоремі Байєса про обернену ймовірність

$$LR+ = \frac{Se}{1 - Sp}, \quad LR- = \frac{1 - Se}{Sp},$$

$$+PV = \frac{Se \cdot P}{(Se - P) + (1 - Se)(1 - P)}$$

		Хвороба			
		Є	Немає		
Тест	Позитивний	a	b	$a + b$	$+PV = \frac{a}{a + b}$
	Негативний	c	d	$c + d$	$-PV = \frac{c}{c + d}$
		$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$	
		$Se = \frac{a}{a + c}$	$Sp = \frac{d}{b + d}$	$P = \frac{a + c}{a + b + c + d}$	
		$LR+ = \frac{a}{\frac{c}{b + d}}$	$LR- = \frac{c}{\frac{a + c}{b + d}}$		

Рис. 2. Характеристики діагностичного тесту і визначення їх:

Se — чутливість; Sp — специфічність; P — поширеність хвороби;

-PV — прогностична цінність негативного результату тесту; +PV — позитивного результату тесту;

LR+ — відношення правдоподібності позитивного результату тесту; RL- — негативного результату тесту

*Характеристики діагностичного тесту
в чотирипільній таблиці*

Se — чутливість (частина осіб з позитивним результатом тесту в популяції з хворобою, яку вивчають);

Sp — специфічність (частина осіб з негативним результатом тесту в популяції без хвороби, яку вивчають);

+PV — прогностична цінність позитивного результату тесту (ймовірність наявності хвороби за позитивного результату);

–PV — прогностична цінність негативного результату тесту (ймовірність відсутності хвороби за негативного результату);

LR+ — відношення правдоподібності позитивного результату тесту (відношення ймовірності позитивного результату тесту в осіб із захворюванням до ймовірності цього результату в осіб без цього захворювання);

LR– — відношення правдоподібності негативного результату тесту (відношення ймовірності мати негативний результат тесту в осіб із захворюванням до ймовірності цього результату в осіб без захворювання).

Результати та їхнє обговорення

Застосовуючи обчислювальні методи для диференційної діагностики демодекозу, розацеа і акне, ми враховували дещо нижчі цифрові значення (порівняно з деякими літературними повідомленнями) щодо можливої частоти виявлення кліщів-демоцид у обстежених хворих на ці дерматози. Визначення цифрових значень ґрунтувалося на аналізі результатів власних досліджень на кліщі-демоциди. Зокрема, апіорну ймовірність лабораторного виявлення *D. folliculorum* і *D. brevis* визначали за наведеними нижче величинами:

- демодекоз — $P(x_i/A_A) = 1$;
- розацеа — $P(x_i/A_P) = 0,32$;
- вугрова хвороба (акне) — $P(x_i/A_A) = 0,045$.

Подальше обчислення ймовірності захворювання на демодекоз у разі виявлення кліщів-демоцид виконували за формулою Байеса для умовних імовірностей:

$$\frac{P(A_k) P(x_i/A_k)}{P(A_k/x_i)} = P(A_k) P(x_i/A_k)$$

$$P(A_k/x_i) = \frac{0,14 \cdot 1}{0,14 + 0,036 + 0,02} = \frac{14}{0,196} = 0,711 = 71,1\% (66,9 \div 75,4).$$

Це обчислення демонструє, що спеціальне лабораторне дослідження у групі обстежених (436 пацієнтів) може показати позитивний тест на наявність кліщів-демоцид у хворих на розацеа (10,6 %) та на акне (18,2 %). Це свідчить, що у відповідній групі може бути орієнтовно 25–30 % хибнопозитивних результатів, тобто, крім 61 справжньопозитивного результату при демодекозі, буде певна кількість хибнопозитивних лабораторних тестів у дослідному матеріалі хворих на розацеа і акне.

Співвідношення виявлених імовірностей (0,71/0,29 = 2,45) дає змогу визначити діагностич-

ний коефіцієнт (ДК), тобто ознаку позитивного результату досліджень на *D. folliculorum* і *D. brevis* у відповідній групі пацієнтів, а також інформативність коефіцієнта. Для діагнозу демодекозу:

$$DK = 10 \lg \frac{0,71}{0,29} = 10 \lg 2,45 = +4,$$

$$J = 4 \cdot 0,5 \cdot 0,42 = 0,84.$$

Для порівняння діагностичної ефективності лабораторних тестів з позицій доказової медицини розглянуто їхні характеристики за допомогою оригінальної чотирипільної таблиці [15]. Дослідження проводили у трьох вибіркових групах хворих.

Загальна кількість пацієнтів, залучених у першу вибіркову групу для виконання обчислень, становила 436 осіб. Це були хворі з акнеподібною висипкою за заздалегідь встановленими апостеріорною ймовірністю клінічними діагнозами, зокрема 61 пацієнт з демодекозом, 342 — з вугровою хворобою (акне) та 33 — з розацеа.

Цю першу вибіркову групу розглядали у припущенні невибіркового направлення хворих для проведення лабораторних досліджень на наявність *D. folliculorum* і *D. brevis*. У першій групі хворих було визначено такі умови: діагноз демодекозу обов'язково підтверджувався позитивним лабораторним тестом на кліщі-демоциди; кількість можливих хибно-позитивних результатів аналізів обчислено за формулою Байеса на підставі апіорної ймовірності виявлення при різних акнеподібних дерматозах; кількість справжньо-позитивних лабораторних досліджень на кліщі-демоциди відповідала справжньому клінічному симптомокомплексу демодекозу.

Вказані умови могли позначитися на високих величинах специфічності лабораторного тесту на кліщі-демоцид та прогностичній цінності позитивних результатів клінічного методу в першій вибірковій групі хворих. У зв'язку з цим аналіз результатів досліджень згідно з чотирипільною таблицею було доповнено обчисленням деяких показників із застосуванням математичних формул, виведених із теореми Байеса для умовних імовірностей.

Для залучення пацієнтів у другу і третю вибіркові групи було проаналізовано фактичні результати попереднього клінічного обстеження. До другої групи увійшов 61 хворий на демодекоз, 5 — з припустимою клінічною картиною фізіологічних акне, 2 — з помірними клінічними виявами папульозної форми розацеа, а також 1 пацієнт з помірними клінічними ознаками пустульозної форми розацеа. Третю вибіркову групу становили 30 хворих з попередньо встановленим діагнозом демодекозу, а також 7 пацієнтів з клінічно припустимим діагнозом цієї хвороби, у яких одночасно з помірною кількістю відкритих комедонів (чорні вугри) на шкірі обличчя та підвищеним саловиділенням спостерігалися дрібні запальні папули на щоках та підборідді, а також еритематозно-сквамозні вогнища. Попередньо у цих хворих було клінічно діагностовано фізіологічні акне.

Спеціальні лабораторні дослідження на виявлення кліщів-демоцид показали хибні результати

Таблиця 1. Поширеність пацієнтів з позитивними і негативними результатами лабораторних досліджень на виявлення кліщів-демоцид у пацієнтів першої, другої і третьої вибіркової груп

Поширеність	I група (n = 436)	II група (n = 69)	III група (n = 37)
Особи з позитивними результатами лабораторних тестів серед загальної кількості обстежених пацієнтів	0,195 19,5 % (15,9÷23,4)	0,898 90 % (80÷90)	0,865 86 % (86÷95)
Особи з хибнопозитивними результатами лабораторних тестів серед пацієнтів з позитивними тестами	0,29 29 % (20÷40)	0,032 3 % (0÷11)	0,062 6 % (1÷21)
Особи з негативними результатами лабораторних тестів серед пацієнтів без демодекозу	0,93 93 % (90,2÷95,4)	0,77 78 % (40÷97)	0,71 71 % (29÷96)
Особи з негативними результатами лабораторних тестів серед загальної кількості обстежених	0,80 80 % (76÷84)	0,1 10 % (4÷20)	0,135 14 % (5÷29)
Особи з діагнозом демодекозу серед загальної кількості обстежених пацієнтів	13,79 13,8 % (10,7÷17,2)	0,869 87 % (77÷94)	0,810 81 % (65÷92)
Особи з клінічно уточненим діагнозом демодекозу серед загальної кількості пацієнтів з позитивними лабораторними тестами на кліщів-демоцид	0,705 70 % (60÷80)	0,967 97 % (89÷100)	0,937 94 % (79÷99)

у 2 хворих другої вибіркової групи (1 пацієнт з припустимою клінічною картиною фізіологічних акне, 1 — з помірними виявами папульозної форми розацеа), а також у 2 випадках третьої вибіркової групи спостереження (2 пацієнти з клінічною картиною фізіологічних акне).

Було також вивчено поширеність позитивних і негативних результатів лабораторних досліджень на виявлення кліщів-демоцид серед пацієнтів різних вибірових груп (табл. 1).

З урахуванням результатів клінічного та лабораторного обстежень пацієнтів першої, другої і третьої вибірових груп було визначено характеристики діагностичних тестів у чотирипільних таблицях. Результати представлено на рис. 3—5.

Результати всіх наведених вище обчислень характеристики ефективності лабораторного тесту на наявність кліщів-демоцид порівняно з даними чотирипільної таблиці, представленою в табл. 2.

Порівняння характеристик лабораторного тесту на виявлення кліщів-демоцид та клінічного методу діагностики за доволі низької якості відбору пацієнтів для лабораторного дослідження у першій групі пацієнтів, а також за якіснішого підходу щодо доцільності досліджень на кліщі-демоциди у пацієнтів другої та третьої груп вказує на низку надоліків лабораторного тесту за умов низької вибіровості направлення пацієнтів для його виконання.

Узагальнений аналіз такого порівняння дає змогу зробити висновки, які мають практичне значення. Зокрема, доволі значна кількість справжньо-негативних результатів лабораторного тесту в першій групі (80 %) порівняно з другою і третьою (10 і 14 % відповідно, $p < 0,05$) вказує на те, що підхід до лабораторних досліджень на наявність кліщів-демоцид у пацієнтів з акнеподібною висипкою має бути раціональнішим. Це потребує врахування поперед-

ньо визначених основних клінічних симптомокомплексів, притаманних вугровій хворобі (акне) та іншим акнеподібним дерматозам. Доцільність такого підходу підтверджує і значна кількість хибно-позитивних результатів у першій вибіркової групі (29 %) на відміну від другої і третьої груп (3 і 6 % відповідно, $p < 0,05$). Крім того, нераціональний підхід до відбору хворих для лабораторних досліджень на наявність кліщів-демоцид знижує діагностичну цінність тесту для остаточного встановлення діагнозу демодекозу. На це вказують доволі низькі показники позитивних результатів лабораторного тесту в першій групі (70 %) порівняно з другою і третьою (87 і 94 % відповідно, $p < 0,05$).

Одночасно з вивченням ефективності лабораторного тесту було проаналізовано чутливість клінічного методу діагностики в різних групах. Встановлено низьку чутливість у першій вибіркової групі (70 %) та доволі високу — в другій і третій (96,7 і 93,7 % відповідно, $p < 0,05$), що узгоджується з результатами лабораторних тестів у разі невибірового направлення хворих для виконання їх.

За результатами порівняльних досліджень встановлено високу чутливість лабораторного діагностичного тесту в усіх трьох групах незалежно від відбору пацієнтів для лабораторного дослідження. Водночас зареєстровано удаване зниження специфічності лабораторного тесту в другій і третій групах спостереження, що пов'язано зі зміною кількості хворих на різні досліджені нозології, та відсотка осіб з негативним результатом лабораторного дослідження.

Потрібно зазначити, що ефективність діагностичних тестів найпоказовіше характеризують прогностична цінність результату діагностичного дослідження (яка відображає апостеріорні посттестові ймовірності хвороби) та відношення правдопо-

		Клінічний діагноз демодекозу	
		Встановлено	Не встановлено
Лабораторний тест	Позитивний	Справжньопозитивний a = 61	Хибнопозитивний b = 25
	Негативний	Хибнонегативний c = 1	Справжньонегативний d = 349

$$LR+ = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,98/0,066 = 14,67$$

$$Se = \frac{a}{a+c} = 61/62 = 98,4\%$$

$$+ PV = \frac{a}{a+b} = 61/86 = 70,9\%$$

$$LR- = \frac{c/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,016/0,933 = 0,017$$

$$Sp = \frac{d}{b+d} = 349/374 = 93,3\%$$

$$- PV = \frac{c}{c+d} = 1/350 = 0,28\%$$

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d} = 62/436 = 0,14$$

		Лабораторний тест на наявність кліщів-демоцид	
		Позитивний	Негативний
Клінічний діагноз демодекозу	Встановлено	Справжньопозитивний a = 61	Хибнопозитивний b = 1
	Не встановлено	Хибнонегативний c = 25	Справжньонегативний d = 349

$$LR+ = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,705/0,002 = 247,07$$

$$Se = \frac{a}{a+c} = 61/86 = 70,9\%$$

$$+ PV = \frac{a}{a+b} = 61/62 = 98,4\%$$

$$LR- = \frac{c/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,294/0,997 = 0,294$$

$$Sp = \frac{d}{b+d} = 349/350 = 99,7\%$$

$$- PV = \frac{c}{c+d} = 25/349 = 6,7\%$$

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d} = 86/436 = 0,19$$

Рис. 3. Характеристики діагностичних тестів згідно зі співвідношеннями клінічних і лабораторних результатів досліджень у першій вибірковій групі пацієнтів

		Клінічний діагноз демодекозу	
		Встановлено	Не встановлено
Лабораторний тест	Позитивний	Справжньопозитивний a = 61	Хибнопозитивний b = 2
	Негативний	Хибнонегативний c = 1	Справжньонегативний d = 5

$$LR+ = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,98/0,75 = 1,31$$

$$Se = \frac{a}{a+c} = 61/62 = 98,4\%$$

$$+ PV = \frac{a}{a+b} = 61/63 = 96\%$$

$$LR- = \frac{c/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,016/0,75 = 0,021$$

$$Sp = \frac{d}{b+d} = 6/8 = 75\%$$

$$- PV = \frac{c}{c+d} = 1/6 = 16\%$$

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d} = 62/69 = 0,89$$

		Лабораторний тест на наявність кліщів-демоцид	
		Позитивний	Негативний
Клінічний діагноз демодекозу	Встановлено	Справжньопозитивний a = 61	Хибнопозитивний b = 1
	Не встановлено	Хибнонегативний c = 2	Справжньонегативний d = 5

$$LR+ = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,967/0,142 = 6,77$$

$$Se = \frac{a}{a+c} = 61/63 = 97\%$$

$$+ PV = \frac{a}{a+b} = 61/62 = 98,4\%$$

$$LR- = \frac{c/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,032/0,857 = 0,037$$

$$Sp = \frac{d}{b+d} = 5/6 = 0,86\%$$

$$- PV = \frac{c}{c+d} = 2/7 = 28\%$$

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d} = 86/436 = 0,19$$

Рис. 4. Характеристики діагностичних тестів згідно зі співвідношеннями клінічних і лабораторних результатів досліджень у другій вибірковій групі пацієнтів

		Клінічний діагноз демодекозу	
		Встановлено	Не встановлено
Лабораторний тест	Позитивний	Справжньопозитивний a = 30	Хибнопозитивний b = 2
	Негативний	Хибнонегативний c = 1	Справжньонегативний d = 4

$$LR+ = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,967/0,333 = 2,9 \quad Se = \frac{a}{a+c} = 30/31 = 96,8\% \quad + PV = \frac{a}{a+b} = 30/32 = 93,7\%$$

$$LR- = \frac{c/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,032/0,666 = 0,048 \quad Sp = \frac{d}{b+d} = 4/6 = 66,7\% \quad - PV = \frac{c}{c+d} = 1/5 = 20\%$$

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d} = 31/389 = 0,838$$

		Лабораторний тест на наявність кліщів-демоцид	
		Позитивний	Негативний
Клінічний діагноз демодекозу	Встановлено	Справжньопозитивний a = 30	Хибнопозитивний b = 1
	Не встановлено	Хибнонегативний c = 2	Справжньонегативний d = 4

$$LR+ = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,938/0,2 = 4,69 \quad Se = \frac{a}{a+c} = 30/32 = 93,7\% \quad + PV = \frac{a}{a+b} = 30/31 = 96,8\%$$

$$LR- = \frac{c/(a+c)}{b/(b+d)} = 0,063/0,8 = 0,078 \quad Sp = \frac{d}{b+d} = 4/5 = 80\% \quad - PV = \frac{c}{c+d} = 2/6 = 33\%$$

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d} = 32/37 = 0,86$$

Рис. 5. Характеристики діагностичних тестів згідно зі співвідношеннями клінічних і лабораторних результатів досліджень у третій вибірковій групі пацієнтів

дібності, які об'єднують інформацію про чутливість і специфічність. У зв'язку з цим було обчислено прогностичну цінність (PV) та відношення ймовірності (LR) результатів тестів, згідно з формулами, які включають чутливість, специфічність і поширеність хвороб (P). Результати представлено в табл. 3, 4.

Обчислення LR за наведеними вище формулами не виявило відмінностей з показниками, добутими за чотирипільною таблицею. Відношення ймовірності (свідчення правдоподібності результату тесту в пацієнтів з досліджуваним захворюванням порівняно з пацієнтами без нього) у разі негативних результатів лабораторного та клінічних досліджень має дуже низькі значення, особливо за негативного результату дослідження на наявність кліщів-демоцид (0,017 у пацієнтів першої групи; див. табл. 2). Оскільки LR є відношенням двох імовірностей (діагнозу демодекозу та «конкуруючої» можливості інших досліджуваних хвороб), логарифмовані показники відношення цих імовірностей можна розглядати як діагностичні коефіцієнти (ДК), що свідчать проти хибної діагностики демодекозу. В цьому випадку значення ДК = 17 є достатньою величиною, яка у клінічній діагностиці за методом НПП (неоднорідної послідовності процедури) вважається підпороговою і достовірно вказує на відсутність припустимої хвороби або його хибну діагностику за допустимої помилки 5% і менше. Величина інформативності також достатньо ви-

сока: $J = -17 \cdot 0,5 \cdot (0,155 - 0,983) = 8,1$. Щодо відношення ймовірності за браку клінічних ознак у пацієнтів першої групи, то обчислений ДК менший, ніж при негативному результаті лабораторного тесту (-5,3). Водночас у пацієнтів другої і третьої груп показники LR негативних лабораторних та клінічних результатів набувають ближчих значень за здатністю розрізнити відсутність хвороби.

Позитивні результати LR+ у разі застосування клінічного методу діагностики у пацієнтів першої дослідної групи в 16 разів перевищували LR+ позитивного лабораторного тесту, що свідчить про важливість клінічного методу у встановленні діагнозу під час обстеження пацієнтів з акнеподібною висипкою, залучених до змішаної групи.

Було також визначено прогностичну цінність результатів дослідження за формулою, яка враховує чутливість діагностичного тесту і поширеність захворювання у пацієнтів різних вибірових груп спостереження (табл. 4). Основні закономірності відмінності в показниках прогностичної цінності результатів діагностичних тестів у пацієнтів дослідної групи за умови невивіркового підходу до проведення дослідження на наявність кліщів-демоцид, а також у хворих другої і третьої груп узгоджуються з результатами попередніх досліджень з використанням чотирипільної таблиці. Показники +PV, добути клінічним методом за формулою з урахуванням чутливості й поширеності хвороби, були нижчими за результати з чотирипільної таблиці.

Таблиця 2. Показники діагностичної ефективності лабораторного тесту на наявність кліщів-демодицид порівняно з клінічним методом

Вибіркові групи	Загальна кількість лабораторних тестів	Кількість результатів лабораторних тестів			Характеристика лабораторного тесту						
		Хибно-позитивні	Справжньо-позитивні	Негативні	Se	Sp	+PV	-PV	LR+	LR-	P
I	436	25	61	350	98,4	93,3	0,7	0,0028	11,6	-17,5	0,19
II	69	2	61	6	98,3	75	0,96	0,16	5,9	-16,6	0,91
III	37	2	30	5	96,7	66,6	0,937	0,2	4,6	-13,1	0,86

Вибіркові групи	Загальна кількість	Кількість обстежених			Характеристика клінічного методу						
		Хворі на демодекоз	Хворі на акне і розацеа	Хворі	Se	Sp	+PV	-PV	LR+	LR-	P
I	436	61	375	70,5	99,7	0,981	0,067	23,9	-5,3	0,19	
II	69	61	8	97,2	86,3	0,983	0,28	8,3	-14,2	0,91	
III	37	30	7	93,7	80	0,968	0,33	6,7	-11,1	0,86	

Прогностична цінність позитивних тестів за чотирипільною таблицею і обчислень за наведеною вище формулою істотно відрізнялася, особливо в пацієнтів першої дослідної групи (70 і 88 % відповідно, $p < 0,05$). Водночас порівняльний аналіз свідчить, що в разі невибіркового підходу до виконання лабораторних тестів прогностична цінність позитивних результатів, добутих з використанням чотирипільної таблиці, раціональніша для встановлення демодекозу.

Як свідчать окремі літературні повідомлення та власні спостереження, у певній частині хворих з клінічним симптомокомплексом, притаманним демодекозу, результати лабораторних досліджень на виявлення кліщів-демодицид негативні. Це має вирішальне значення для остаточного встановлення діагнозу. На сьогодні, згідно із загальноприйнятою настановою, негативний лабораторний результат на наявність кліщів-демодицид заперечує діагноз демодекозу. Разом з тим статистична можливість негативного лабораторного аналізу в разі хвороби є припустимою. З урахуванням обсягу дослідженого нами матеріалу (довірчий інтервал 98,5—100 %) ця статистична можливість становить 1,5 % при $P = 0,95$.

У дослідженому матеріалі з вогнищ запалення на шкірі обличчя двох обстежених з клінічним рецидивом демодекозу (раніше діагноз підтверджено лабораторним тестом) не виявлено кліщів-демодицид. Проте під час мікроскопії епільованих вій у цих хворих було видно кліщі. Пацієнтам проведено антипаразитарну місцеву терапію, яка прискорила негативацію клінічних виявів запального процесу.

Можна припускати, що в цих випадках клінічний рецидив демодекозу зумовлений переміщенням кліщів-демодицид з вій на шкіру обличчя. Важливо також зазначити, що кліщі-демодициди можуть викликати гіперчутливість шкіри з абераційною імунною відповіддю. Таким чином, клінічний рецидив демодекозу могла спровокувати алергічна реакція шкіри на активацію популяції кліщів-демодицид у сусідніх біотопах. Причиною негативних результатів лабораторних тестів у цих двох хворих могло стати умивання з милом та протирання обличчя антипаразитарними розчинами напередодні лабораторного дослідження.

Висновки

Діагностування демодекозу потребує обов'язкового лабораторного виявлення кліщів-демодицид. З урахуванням результатів статистичного аналізу встановлено високу чутливість цього лабораторного тесту. Продемонстровано також, що специфічність лабораторного тесту на наявність кліщів-демодицид нижча за його чутливість. Статистичних відмінностей у специфічності лабораторного тесту і клінічного методу не виявлено. Прогностична цінність позитивних результатів лабораторного тесту і клінічного методу діагностики зростає у разі клінічно-вибіркового підходу до лабораторного дослідження на наявність кліщів-демодицид після детального обстеження.

Таблиця 3. Відношення ймовірності результатів діагностичного тесту на підставі інформації щодо чутливості й специфічності

Позитивний результат $LR+ = \frac{Se}{1 - Sp}$	I група	II група	III група
Лабораторний тест	$\frac{0,983}{0,067} = 14,6$	$\frac{0,983}{0,25} = 3,9$	$\frac{0,968}{0,333} = 2,9$
Клінічний метод	$\frac{0,705}{0,002} = 243,5$	$\frac{0,967}{0,143} = 6,7$	$\frac{0,937}{0,2} = 4,6$

Негативний результат $LR- = \frac{1 - Se}{Sp}$	I група	II група	III група
Лабораторний тест	$\frac{0,016}{0,93} = 0,017$	$\frac{0,016}{0,74} = 0,021$	$\frac{0,032}{0,66} = 0,048$
Клінічний метод	$\frac{0,294}{0,997} = 0,29$	$\frac{0,032}{0,857} = 0,037$	$\frac{0,062}{0,80} = 0,078$

Таблиця 4. Прогностична цінність позитивних результатів діагностичних тестів з урахуванням їхньої чутливості й поширеності хвороби

Позитивний результат $+PV = \frac{Se \cdot P}{(Se - P) + (1 - Se)(1 - P)}$	I група	II група	III група
Лабораторний тест	$\frac{0,137}{0,154} = 88,9$	$\frac{0,869}{0,871} = 99,7$	$\frac{0,839}{0,871} = 96,3$
Клінічний метод	$\frac{0,138}{0,372} = 37,2$	$\frac{0,868}{0,872} = 99,6$	$\frac{0,810}{0,819} = 98,9$

Високі показники відношення ймовірності негативних результатів лабораторних досліджень мають вагомe значення для диференційної діагностики з вугровою хворобою (акне) та іншими акнеподібними дерматозами. Вибірковий підхід до направлення хворих на лабораторне дослідження має важливе прогностичне значення, зокрема для збільшення показника випадків виявленого демодекозу. Крім того, можна зменшити кількість негативних лабораторних тестів у хворих, які, згідно з клінічними симптомокомплексами, не потребують такого дослідження. Вибірковий підхід до доцільності лабораторного дослідження на наявність кліщів-демоцидів з індивідуалізованим урахуванням можливості певних клінічних ознак, притаманних вугровій хворобі (акне), ро-

зацеа і демодекозу, в кожного конкретного пацієнта підвищує ефективність лабораторного тесту.

Таким чином, з урахуванням аналізу цілеспрямованих обчислень встановлено важливе значення результатів лабораторних тестів на наявність кліщів-демоцидів для діагностики та диференційної діагностики демодекозу, акне і розацеа, що важливо для вчасного розроблення тактики раціонального етапного лікування хворих на ці дерматози. Враховуючи ймовірність хибнонегативних та хибно-позитивних результатів лабораторних тестів під час диференційної діагностики демодекозу, акне і розацеа, слід обов'язково враховувати наявність характерних клінічних ознак основного симптомо-комплексу цих дерматозів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2003.— 400 с.
2. Бабаева М.А., Добржанская Р.С., Мелегжаева М.А., Амангулиев А. Клещ-железница при угревой болезни в ус-

ловиях Туркмении. Сб.: Новые косметические препараты и лечение заболеваний и косметических недостатков.— М., 1988.— С. 40—41.
3. Бычкова Н.Ю. Оптимизация диагностики и лечения детей с «семейным» хламидиозом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1989.— 17 с.

4. *Вартапетов А.А.* Фолликулярный демодекс в патологии кожи / Тез. докл. V Научно-практич. конф. Московского НИИ косметологии МЗ РСФСР.— М., 1972.— С. 38—39.
5. *Васильева М.С., Ланге А.Б.* Популяции клещей-железниц при периоральном дерматите и розацеа / Тез. докл. VI Всерос. съезда дерматологов и венерологов. Ч. 2.— 1989.— С. 375—377.
6. *Генес В.С.* Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований.— М.: Наука, 1967.— 286 с.
7. *Генкин А.А.* Применение последовательной статистической процедуры в диагностических целях / Труды ВМОЛА им. С.М. Кирова. Т. 162.— 1964.— С.122—128.
8. *Генкин А.А.* О последовательной стратегии Байеса и механизме принятия решений в интеллектуальной системе ОМИС // Клиническая лабораторная диагностика.— 1968.— № 4.— С. 42—49.
9. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.— Л.: Медицина, 1978.— 296 с.
10. *Довжанский С.И., Грашкіна И.Г.* К патогенезу и терапии розацеа и периорального дерматита // Вестн. дерматол. и венерол.— 1980.— № 4.— С. 38—40.
11. *Калантаевская К.А., Глухенький Б.Т., Щуцкий И.В.* Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике демодекоза.— К., 1980.— 15 с.
12. *Коган Б.Г.* Діагностика і терапія розацеа, демодекозу і дерматиту перорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2006.— 44 с.
13. *Суворова К.Н.* Новое в оптимизации диагностики наследственных дерматозов: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1985.— 32 с.
14. *Филиппов Н.Е.* Атопический дерматит у детей и подостков (клинико-патологическая характеристика, критерии

диагностики, тяжести и активности обострения, профилактика, лечение): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— Иваново, 2001.— 32 с.

15. *Флетчер Р., Флетчер С. Варнер Е.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. под общ. ред. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского.— М.: Медиа Сфера, 1998.— 347 с.

16. *Фруо Н.В.* Современные критерии дифференциальной диагностики раннего скрытого сифилиса и ложноположительных результатов стандартных серологических реакций на сифилис: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2001.— 17 с.

17. *Югина И.Е.* Дифференцированное лечение и профилактика ихтиозов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1989.— 17 с.

18. *Amichai B., Grunvald M., Avinoach J., Halevy S.* Granulomatous rosacea associated with Demodex folliculorum // Int. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 31 (10).— P. 718—726.

19. *Bonnar E., Eustace P., Powell F.C.* The Demodex mite population in rosacea // J. Am. Acad. Dermatol.— 1993.— Vol. 28, N 3.— P. 443—448.

20. *Cunliffe W.* Fone and unemployment // Br. J. Dermatol.— 1987.— Vol. 133.— P. 116—386.

21. *Ledley R., Lusted L.* Медицинская диагностика и современные методы выбора решений / Пер. с англ. Сб.: Математические проблемы в биологии.— М.: Мир, 1996.— С. 141—197.

22. *Norn W.* Demodex folliculorum. Incidence and possible pathogenetic role in the human eyelid // Acta ophthalmol.— 1970.— Vol. 108.— P. 1—85.

23. *Ruffi T.* Demodex folliculorum // Fortschritte der praktischen Dermatologie und Vtneriologie.— Berlin: Springer, 1999.— Bd.16.— S. 535—544.

24. *Silbenge S., Gawkrödger D.* Rosacea: A study of clinical patterns, blood flow, and role of Demodex folliculorum // J. Am. Acad. Dermatol.— 1992.— Vol. 26.— P. 590—593.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДЕМОДИКОЗА, РОЗАЦЕА И УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ (АКНЕ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ, УЧИТЫВАЮЩИХ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ НА НАЛИЧИЕ КЛЕЩЕЙ-ДЕМОДИЦИД И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМОКОМПЛЕКСЫ, СВОЙСТВЕННЫЕ ЭТИМ ДЕРМАТОЗАМ

Сообщение 2

А.В. Клименко, В.И. Степаненко

В статье представлено обоснование необходимости оптимизации альтернативной диагностики и дифференциальной диагностики демодекоза, розацеа и угревой болезни (акне) с использованием вычислительных методов. Разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики демодекоза, розацеа и акне, которые базируются на анализе результатов лабораторных тестов на выявление клещей-демодецид в сопоставлении с клиническими симптомокомплексами, свойственными этим дерматозам.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF DEMODICOSIS, ROSACEA AND ACNE TAKING INTO ACCOUNT ANALYSIS OF LABORATORY TESTS RESULTS FOR ACARINE DEMIDICID AND CLINICAL SYMPTOM COMPLEXES ATTRIBUTABLE TO THIS DERMATOSIS USING THE PRINCIPLES OF EVIDENTIARY MEDICINE

Report 2

A.V. Klymenko, V.I. Stepanenko

Necessity of optimization of alternative diagnostics and differential diagnostics of demodicosis, rosacea and acne disease using calculating methods is presented in the article. Algorithms of the differential diagnostics of demodicosis, rosacea and acne based on the analysis of the laboratory tests results for the detection of acarine demidicid versus clinical symptom complexes attributable to this dermatosis were developed.

УДК 616.53-002.25-085

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ACNE VULGARIS

Н.Є. Городиловський, Л.І. Бондарчук, А.Н. Городиловський

Обласний шкірно-венерологічний диспансер, Львів

Ключові слова: acne vulgaris, вугрова хвороба, лікування, азитроміцин.

Акне — найпоширеніше захворювання шкіри, що уражує до 85 % осіб віком від 12 до 25 років, та 30 % — від 25 років і старших [1, 20]. Починається акне vulgaris зазвичай у пубертатному періоді й триває 4—5 років, але в сучасних умовах ця хвороба нерідко зберігається до 30—35-річного віку і довше [2]. В будь-якому віці виражені вияви акне призводять до зниження самооцінки і погіршують якість життя.

Взаємозв'язок і взаємозалежність різних морфофункціональних структур організму, їхній вплив на перебіг акне vulgaris дають підстави застосовувати в лікарській практиці термін «вугрова хвороба» (ВХ) [8]. У розвитку ВХ провідну роль відіграють такі взаємопов'язані патогенетичні чинники:

- ретенційний гіперкератоз у вічках волосяних фолікулів;
- гіперсекреція шкірного сала;
- розмноження *Propionbacterium acnes*;
- розвиток перифолікулярної запальної реакції.

Перші морфологічні зміни при акне пов'язані з формуванням ретенційного гіперкератозу вічка волосяного фолікула, який разом з гіперсекрецією шкірного сала призводить до формування первинного елемента вугрів — комедона, що обтуровує вивідну протоку сальної залози [3, 4, 10].

Створені таким чином анаеробні умови є оптимальними для швидкого росту і розвитку *P. acnes*, з життєдіяльністю яких пов'язують формування запальних елементів вугрової висипки.

Для ВХ характерний поліморфізм висипань: комедони, папули, пустули, а за тяжкого перебігу — індуративні та вузлуваті-кістозні елементи, а також гіперпігментації, рубці.

На жаль, на сьогодні немає клініко-лабораторних тестів, які б дали змогу з високою вірогідністю спрогнозувати перебіг акне vulgaris та своєчасно розпочати патогенетично обґрунтоване лікування. Існують різні методи терапії пацієнтів з ВХ (місцеві та системні) [18, 25, 31]. Серед системних провідна роль належить антибіотикотерапії акне vulgaris середнього і тяжкого ступенів. Роль антибіотиків полягає у пригніченні *P. acnes*, зниженні продукції запальних медіаторів, впливі на процеси імунотуляції. Останнім часом частіше призначають антибіотики макролідного ряду, раніше надавали перевагу тетрациклінам [15, 33].

У роботі представлено досвід використання азитроміцину як монотерапії у лікуванні пацієнтів з вугровою хворобою.

Азитроміцин — макролід широкого спектра дії, який призначають усередину. Вибору цього антибактеріального засобу сприяють, зокрема, численні дані літератури про максимальну чутливість *P. acnes* до цього препарату [14, 19, 23, 26]. Після перорально-

го прийому препарат швидко виводиться із системного кровообігу і накопичується внутрішньоклітинно, має тривалий період напівжиття (68 год). Зберігається в тканинах від 2 до 4 днів у концентраціях, вищих від мінімальної пригнічувальної концентрації для багатьох звичайних патогенів. Вибірково добре накопичується у шкірі та підшкірній основі. Усе це робить азитроміцин препаратом вибору серед антибактеріальних засобів [14, 16, 21, 26].

Мета роботи — оцінити ефективність, безпечність і переносність азитроміцину в лікуванні хворих на ВХ.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 68 пацієнтів (27 чоловіків і 41 жінка віком від 15 до 25 років) з вугровою хворобою середнього і тяжкого ступенів.

До початку лікування всі пацієнти проходили комплексне клініко-лабораторне обстеження (аналізи крові для визначення білірубину, трансаміназ). За показаннями хворих оглянули фахівці суміжних спеціальностей (гінеколог, ендокринолог, гастроентеролог).

Пацієнтів оглядали кожних 4 тижні, оцінювали загальний стан шкіри, зокрема і з підрахунком папулярних та пустулярних елементів на обличчі.

Хворим було призначено азитроміцин по 500 мг на добу тричі на тиждень протягом 8 тиж, наступних 4 тиж — по 500 мг двічі на тиждень і 500 мг 1 раз на тиждень ще 4 тиж.

Для догляду за шкірою обличчя ми використовували лікувальну косметику на основі термальної води. Місцевої терапії не застосовували. Пацієнтам рекомендували не робити косметичних процедур, зокрема хімічного пілінгу, відбілювання, масок.

Результати та їхнє обговорення

У 61 (89,7 %) пацієнтів через 4 тиж лікування спостерігали значне зменшення кількості папуло-пустулярних елементів (на 40—50 %). Максимальне очищення шкіри зафіксували на 12-му тижні.

У 7 (10,2 %) випадках помітні результати лікування були на 8-му тижні (30—40 % регресу висипки), а в період між 12-м і 16-м тижнями шкіра обличчя практично очистилася від запальних папуло-пустулярних елементів.

У 5 (7,3 %) пацієнтів на початку лікування спостерігалися такі побічні явища, як нудота, печія, тяжкість у надчеревній, що зникли після вживання антацидних препаратів.

Віддалені результати лікування спостерігали протягом наступних 6 місяців. Рецидиви ВХ були у 12 з 68 хворих, але захворювання мало легкий перебіг і добре піддавалося контролю місцевими лікувальними-косметичними засобами.

Висновки

Лікування азитроміцином є сучасним, патогенетично обґрунтованим, безпечним та ефективним

при ВХ. Цей антибактеріальний засіб можна використовувати як для комплексної, так і для монотерапії ВХ середнього і тяжкого ступенів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003.— 160 с.
2. Аравийская Е.Р. Современная комплексная терапия акне и розацеа — задача специалиста / Тез. науч. раб. IX Всерос. съезда дерматовенеролог.— М., 2005.— Т. 1.— С. 89.
3. Гулей Л.О. Сучасні уявлення про етіопатогенез вугрової хвороби // Буков. мед. вісник.— 2006.— Т. 10, № 1.— С. 98—105.
4. Забненкова О.В. Патогенетическое обоснование местного лечения вульгарных угрей // Клини. дерматол. и венерол.— 2006.— № 2.— С. 43—46.
5. Качук М.В., Музыченко А.П. Угревая болезнь / Матер. IV съезда дерматовенерологов Республики Беларусь.— Минск, 2001.— С. 248—251.
6. Лавриненко В.Н. Антибиотики в терапии угревой болезни / Матер. IV съезда дерматовенерологов Республики Беларусь.— Минск, 2001.— С. 160—162.
7. Половко Н.П., Ткаченко С.Г. Рациональні підходи до лікування вугрової хвороби // Дерматол. та венерол.— 2004.— № 25.— С. 65—68.
8. Проценко Т.В., Кондратенко И.В. Опыт лечения больных угревой болезнью // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 2—3.— С. 44—45.
9. 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.
10. Цепколенко В.А., Маврова Д.И. Современные подходы к патогенезу и лечению угревой болезни // Дерматол. та венерол.— 2007.— № 4 (38).— С. 41—44.
11. Alvarez-Elroco S., Enzler M.J. The macrolides erythromycin, clarithromycin and azithromycin // Mayo Clin. Proc.— 1999.— Vol. 74.— P. 613—634.
12. Barnes C.J., Eichenfield L.F., Lee J. et al. A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne // Pediatr. Dermatol.— 2005.— N 22 (2).— P. 166—169.
13. Brecher A.R., Orlow S.J. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49.— P. 171—182.
14. Caputo R., Barbaresi M., Veraldi S. Azithromycin: a new drug for systemic treatment of inflammatory acneic lesions // G. Ital. Dermatol. Venereol.— 2003.— Vol. 138.— P. 327—331.
15. Duran J.M., Amsden G.W. Azithromycin: indications for the future? // Exp. Opin. Pharmacother.— 2000.— N 1 (3).— P. 489—505.
16. Fernandez-Obregon A.C. Azithromycin for the treatment of acne // Int. J. Dermatol.— 2000.— N 39 (1).— P. 45—50.
17. Finlay A.Y., Kahn G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use // Clin. Exp. Dermatol.— 1994.— N 19.— P. 210—216.
18. Gollnick H., Cunliffe W., Ber-son D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— N 49 (suppl. 1).— P. S1—37.
19. 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.— N 32.— P. 1710—1719.
20. Herane M.J., Ando I. Acne in infancy and acne genetics // Dermatol.— 2003.— N 206.— P. 24—28.
21. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin // Am. J. Med.— 1991.— Vol. 91.— P. 40S—5S.
22. Kapadia N., Talib A. Acne treated successfully with azithromycin // Int. J. Dermatol.— 2004.— N 43 (10).— P. 766—767.
23. Kus S., Yucelten D., Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris // Clin. Exp. Dermatol.— 2005.— N 30 (3).— P. 215—220.
24. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // N. Engl. J. Med.— 1997.— N 336.— P. 1156—1162.
25. Leyden J.J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— N 49 (suppl. 3).— P. S200—S210.
26. Neu H.C. Clinical microbiology of azithromycin // Am. J. Med.— 1991.— Vol. 91 (suppl. 3A).— P. 12S—18S.
27. Parsad D., Pandhi R., Nagpal R. et al. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris // J. Dermatol.— 2001.— N 28.— P. 1—4.
28. Rafiei R., Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris // J. Dermatolog. Treat.— 2006.— № 17 (4).— P. 217—221.
29. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E. et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe // Br. J. Dermatol.— 2003.— Vol. 148.— P. 467—478.
30. Scheinfeld N.S., Tutrone W.D., Torres O., Weinberg J.M. Macrolides in dermatology // Clin. Derm.— 2003.— N 21.— P. 40—49.
31. Smolinski K.M., Yon A.C. Acne update: 2004 // Curr. Opin. Pediatr.— 2004.— N 16 (4).— P. 385—391.
32. Tan A.W., Tan H.H. Acne vulgaris: a review of antibiotic therapy // Expert. Opin. Pharmacother.— 2005.— N 6 (3).— P. 409—418.
33. 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.— N 22 (5).— P. 394—397.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ACNE VULGARIS

Н.Е. Городиловский, Л.И. Бондарчук, А.Н. Городиловский

В работе освещен современный взгляд на патогенетические факторы и лечение acne vulgaris. Лечение азитроміцином является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным при угревой болезни. Это антибактериальное средство следует использовать для комплексной терапии угревой болезни средней и тяжелой степени.

MODERN APPROACH TO TREATMENT OF ACNE VULGARIS

N.E. Gorodilovsky, L.I. Bondarchuk, A.N. Gorodilovsky

The modern view on the pathogenic factors and treatment of acne vulgaris is shown. Treatment by azitromisin is pathogenetically grounded, safe and effective in acne vulgaris. This antibacterial medicine should be used in the complex treatment of acne shown as pathogenic grounded, safety and effective in the severe acne vulgaris treatment.

УДК 616.5 [618.1 + 616.64/.67]-022.7:578.827.1]-07-08-092-036.1

ГЕНІТАЛЬНА ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ РОЗВ'ЯЗАННЯ

Р.Л. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: генітальна папіломавірусна інфекція, епідеміологія, етіопатогенез, перебіг і клінічні вияви, діагностика, терапія.

Генітальна папіломавірусна інфекція, за даними вітчизняних та зарубіжних авторів, є нині однією з найпоширеніших із групи інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом [10, 18, 22, 32, 39, 46, 52, 55, 62, 68, 88, 128].

Етіологічним чинником генітальної папіломавірусної інфекції (ПВІ) є низка типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Передаються вони, як правило, під час статевих контактів із хворим або вірусоносієм через мікропошкодження епітелію (механічні, бактеріальні та інші), коли їхня глибина досягає базального шару епідермісу. ВПЛ інфікує проліферативні епітеліальні клітини базального шару епідермісу слизових оболонок і шкіри сечостатевого органу та характеризується високим ступенем тропізму до відповідного типу клітин. Інфіковані ВПЛ клітини базального шару в подальшому є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистуючим вірусом. ВПЛ чинить на епітелій продуктивну або трансформівну дію. Внаслідок продуктивної дії ВПЛ виникають доброякісні новоутворення, зокрема різні види кондилом і папілом слизових оболонок та шкіри, а під час трансформівної дії — дисплазії тяжкого ступеня [19, 41, 71, 123].

Захворювання сечостатевого органу і тканин, асоційовані з ВПЛ, привертають увагу дерматовенерологів і акушерів-гінекологів у зв'язку зі значним зростанням інфікованості цим збудником та високою його контагіозністю, а також здатністю трансформувати епітеліальні клітини, спричинюючи злоякісну патологію. Крім того, ВПЛ може передаватися від матері до плоду й призводити до самостійних викиднів [16, 17, 30, 36, 49, 89, 93].

Враховуючи переважно статевий шлях передавання ВПЛ (у тому числі анальний секс і орально-генітальні контакти), основний період інфікування — молодий сексуально-активний вік у жінок і чоловіків.

Генітальна ПВІ може бути багатоглинищевою і асоційованою (більше ніж з одним типом ВПЛ та/або з іншими збудниками інфекцій, що передаються статевим шляхом). Один або кілька типів ВПЛ виявляють майже у 50 % молодих жінок, які живуть активним статевим життям. При цьому ПВІ доволі часто є нерозпізнаною внаслідок субклінічного або асимптомного її перебігу.

У 60 % випадків зараження ВПЛ відбувається під час перших статевих контактів. Серед осіб, які живуть активним статевим життям, зокрема у віці до 30 років, урогенітальну ПВІ з однаковою частотою діагностують як у жінок, так і в чоловіків [46, 57].

У 1996 році спеціалісти Міжнародного агентства з вивчення раку ВООЗ висловили єдиний думку: як з біологічної, так і з епідеміологічної точки зору існують переконливі докази того, що папіломавіруси є канцерогенами для людини. В численних молекулярних та епідеміологічних дослідженнях, які було проведено протягом останніх десятиліть, встановлено, що цервікальне зараження деякими типами ВПЛ є провідником виникнення цервікальних новоутворень [126, 137]. Підтвердженням важливості медичного та медико-соціального значень проблем, пов'язаних з генітальною папіломавірусною інфекцією, є присудження Нобелівської премії 2008 року в галузі медицини і фізіології німецькому спеціалістові Гаральду цур Хаузену за відкриття провідного значення ВПЛ у виникненні раку шийки матки в жінок.

Як свідчать статистичні дані, щороку в світі реєструють 500 тисяч нових та 300 тисяч летальних випадків, спричинених раком шийки матки, ризик виникнення якого асоціюється з деякими типами ВПЛ [104].

Окремі зарубіжні дослідники вказують, що частота інфікування ВПЛ у групі осіб віком від 16 до 29 років коливається від 45 до 81 % [63, 68]. Інші дослідники називають такі цифри — від 36 % серед жінок віком до 25 років до 2,8 % у жінок віком 45 років і старших [19]. З віком у людей простежується поступове зниження інфікування ВПЛ [74]. Такий поділ рівня інфікованості властивий усім відомим типам ВПЛ. Встановлена залежність інфікування ВПЛ від віку вказує на важливість чинника взаємодії організму людини та цього вірусу [76]. Механізм такої взаємодії залишається недостатньо з'ясованим.

Деякі дослідники висловлюють припущення щодо можливості набуття імунітету до цієї інфекції, який формується в організмі людини протягом життя [28, 94].

За даними російських дослідників, протягом останнього десятиліття частота діагностування генітальної ПВІ в населення різних регіонів Російської

Федерації коливається від 5 до 87,9 % [18, 23]. Такі суттєві коливання показників пояснюють різним рівнем застосованих діагностичних методів та обліку спектра клінічних форм і перебігу цієї інфекції. Згідно з офіційними статистичними даними, в 2005 році у Російській Федерації захворюваність на гострокінцеві кондиломи аногенітальної локалізації, асоційовані з ПВІ, становила 32,1 % на 100 тисяч населення [40].

За статистичними даними Центру контролю за інфекційними захворюваннями в Атланті (США), гострокінцеві кондиломи аногенітальної локалізації, асоційовані з ВПЛ, мають до 20 млн мешканців США. Вказується також, що в цій країні щороку виявляють приблизно 5 млн нових випадків уражень органів сечостатевої системи, асоційованих з ВПЛ [52, 128].

Гострокінцеві кондиломи аногенітальної локалізації виявляють з однаковою частотою як у жінок, так і в чоловіків, які ведуть активне статеве життя. У 65—70 % випадків хворобу діагностують в обох статевих партнерів. Найвищий рівень захворюваності на гострокінцеві кондиломи реєструють у чоловіків віком від 20 до 24 років та в жінок від 19 до 23 років [1, 32, 49, 154].

В Україні дотепер немає статистично достовірної інформації про поширеність генітальної ПВІ серед різних груп населення. Немає також вірогідного статистичного аналізу рівня захворюваності за час запровадження в Україні статистичного обліку інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом. Водночас в окремих публікаціях вітчизняних дослідників акцентується увага на зростанні кількості випадків генітальної ПВІ [30, 32, 51, 53].

Для лікарів-дерматовенерологів значний науковий та практичний інтерес становить продуктивна стадія генітальної ПВІ з різними клінічними виявами. В спеціальній літературі не знайдено загальноприйнятої класифікації клініко-морфологічних типів вияву продуктивної форми перебігу генітальної ПВІ. Окремі дослідники [1] розрізняють кілька клініко-морфологічних типів вияву генітальної ПВІ: гострокінцеві кондиломи, папілярні різновиди кондилом (з екзофітним ростом), плескати кондиломи (з ендофітним ростом), гігантська кондилома Бушке — Левенштейна.

В.А. Молочков і співавтори [36] за клінічними ознаками виділяють чотири типи генітальних бородавок: гострокінцеві кондиломи, кератотичні бородавки, папульозні бородавки, плескати бородавки. Інші дослідники [52] називають чотири типи гострокінцевих кондилом: типові, гіперкератотичні, папульозні, плескати.

Водночас профільні спеціалісти висловлюють одностайну думку, що серед існуючих типів генітальних бородавок (кондилом) найпоширенішими є гострокінцеві кондиломи [2, 32, 36, 49, 129, 132].

Особливості біології папіломавірусу людини

На сьогодні ідентифіковано та введено в таксономію понад 140 різних типів папіломавірусів, 75 з яких молекулярно клоновано та повністю секвені-

ровано [149]. Крім того, понад 300 нових ідентифікованих папіломавірусів ще не включено в таксономію [87]. Папіломавіруси належать до родини Papovaviridae (паповавіруси), що є найдрібнішими з усіх вірусів, які містять дволанцюгову ДНК. Родина паповавірусів об'єднує два роди: Papillomavirus (віруси папіломи) та Polyomavirus (віруси поліоми). Папіломавіруси та поліомавіруси є збудниками низки хвороб у тварин, зокрема птахів, рептилій та ссавців. Встановлено також, що понад 70 типів папіломавірусів є збудниками різних хвороб людини [54, 60]. Типування вірусів папіломи людини (ВПЛ) базується на ДНК-гомології. Класифікація здійснюється відповідно до послідовності нуклеотидів у ДНК, де кожний тип більше ніж на 10 % відрізняється від найближчого генетичного родича. Типи ВПЛ пронумеровані згідно з порядком ідентифікації. У межах кожного типу є підтипи, які відрізняються на 2—10 %, а також варіанти, що мають відмінності 1—2 %. ДНК вірусу папіломи кільцеподібної форми, діаметр віріона становить від 45 до 55 нм. Вірусні частки складаються із 72 капсомерів, організованих за симетрією $T = 7$ [158].

Геном ВПЛ складається з циркулярної дволанцюгової ДНК. Розмір генома різних типів папіломавірусів орієнтовно становить 8000 нуклеотидних пар та містить 9 відкритих рамок підрахунку.

Реплікація і складання відбувається в ядрі клітини. Встановлено, що цей вірус здатний інфікувати тільки клітини базального шару епітелію. Під час диференціювання епітеліальних клітин відбувається реплікація ДНК та експресія ранніх білків і вірусу. Зріла вірусна частка утворюється в ядрі тільки на останній стадії диференціювання епітеліальної клітини. За генетичною структурою всі відомі ВПЛ доволі схожі [17, 138]. У процесі генерації вірусу геном ВПЛ утворює від 8 до 10 білкових продуктів, з яких два — L1 і L2 — кодуєть структурні білки віріона. Решта генів, зокрема E1—E7, є ранніми вірусними генами, які контролюють функції репродукції [81, 85]. На сьогодні встановлено ферментативну функцію тільки одного з цих ранніх білків. Так, E1 володіє функціями хелікази та АТФази. Доведено, що хеліказа є ферментом, який розплітає ДНК, а також є мішенню для хіміотерапевтичних препаратів.

Незважаючи на доволі просту організацію генома ВПЛ становить особливу загрозу, що зумовлено його виразними онкогенними властивостями. ВПЛ може існувати як у вільній епісомальній формі, так і в інтегрованій, зокрема за умов включення вірусної ДНК в ядерний матеріал клітин господаря. До злоякісної трансформації здатна тільки інтегрована форма ВПЛ. Вірусна ДНК здійснює контроль за клітинним генетичним матеріалом, зокрема за виробленням ВПЛ-кодованих білків. Неінтегрована інфекція є продуктивною формою інфекції, з якою виробляються непошкоджені вірусні частки. За умов інтеграції ДНК ВПЛ вірусні частки не виробляються. Ця форма папіломавірусної інфекції називається непродуктивною. У цьому аспекті окремі дослідники акцентують увагу на певній парадоксальності перебігу деяких клінічних форм геніталь-

ної ПВІ. Так, парадоксальним є те, що продуктивна форма інфекції призводить до утворення гострокінцевих кондилом, які мають дуже низьку вірогідність трансформації у передрак або рак. Непродуктивна форма, зокрема плескати бородавки, які зазвичай неможливо виявити неозброєним оком, є загрозливішими в плані онкогенності [17, 41].

У разі інтеграції вірусної ДНК у клітинний геном хазяїна відбувається продукція двох онкопротеїнів, зокрема E6, E7. При взаємодії їх з ендogenousними клітинними регуляторними протеїнами (p53 та pRb105) відбувається дерегуляція циклу клітинної прогресії, що є критичним ступенем цервікального плоскоклітинного канцерогенезу [96, 144].

Процеси реплікації ВПЛ, складання вірусних часток та звільнення їх із клітини дотепер неповністю з'ясовані. Встановлено два шляхи реплікації ВПЛ: постійна реплікація епісомного генома в базальному шарі епідермісу та вегетативна реплікація у більше диференційованих клітинах гранулярного шару. Реплікація епісомного генома триває постійно, але кількість копій ДНК незначна. Вегетативна реплікація відбувається в ядрах клітин, де генерується потомство. Вірусні частки звільнюються під час дегенерації десквамованих клітин [152].

Дослідженнями останніх років встановлено, що після інфікування ВПЛ цикл реплікацій у клітинах обмежений. Після нього копій генома ВПЛ збільшується до 20—100 на клітину. Ця кількість копій підтримується відповідною кількістю раундів реплікацій, що відбувається синхронно з клітинним поділом. Після інфікування ВПЛ у клітинах порушується нормальний процес диференціювання. Це виявляється у різних його напрямках. Найвиразнішим є порушення клональною експансією інфікованих ВПЛ клітин базального шару, які пройшли тільки первинну стадію диференціювання у шипуватому шарі епідермісу. Ця клональна експансія пов'язана з їхньою трансформацією. Трансформація клітин епідермісу контролюється генами ВПЛ, що кодують ранні білки E6 і E7. На морфологічному рівні спостерігається деформація внутрішніх шарів епідермісу та загальне потовщення певної ділянки шкіри. Пухлинні клітини характеризуються значною кількістю мутацій, виникненню яких сприяють гени E6 та E7. Мутації можуть пошкоджувати ділянки клітинного гена і хромосоми, які контролюють розмноження клітин [79].

Контроль за функцією E6 і E7 здійснює ділянка вірусного генома URR, що розташований безпосередньо перед цими генами. Вона складається з кількох функціональних сайтів, здатних до взаємодії з різними транскрипційними факторами. Перший з них містить фрагменти, які допомагають діяти з позитивними клітинними факторами, що викликають активацію клітинного генома. Друга ділянка — нуклеотидні послідовності, які реагують з факторами, що пригнічують активність вірусного генома. Третя ділянка може бути мішенню для власного вірусного регулятора транскрипції — білка гена E2 [17].

У складі генома ВПЛ є також ділянка, здатна до взаємодії з гормонами та регуляції активності ві-

русних генів. У зв'язку з цим використання оральних контрацептивних препаратів, які містять різні гормональні добавки, може бути одним з чинників ризику за наявності латентної ПВІ [113].

З урахуванням особливостей біологічного циклу ВПЛ було визначено етапи інфекційного процесу при папіломавірусній інфекції [17, 36]. Вони включають: первинне інфікування; персистенцію вірусного генома в епісомальній формі з продукцією вірусних часток; поліклональну інтеграцію вірусної ДНК у клітинний геном; індукцію мутацій в клітинній ДНК, що призводить до нестабільності генома; селекцію клону клітин з мутантною ДНК, яка містить інтегровану вірусну ДНК; активне розмноження відповідного клону клітин та виникнення пухлини.

Патогенез папіломавірусної інфекції

Вірус папіломи людини інфікує проліферуючі епітеліальні клітини базального шару епітелію та характеризується високим ступенем тропізму до відповідного типу клітин. Інфікування епідермісу відбувається через мікропошкодження епітелію (механічні, бактеріальні та інші), коли глибина їх досягає базального шару епідермісу. Для виникнення інфекційного процесу достатньо поодиноких вірусних часток. ДНК ВПЛ реплікуються тільки в клітинах базального шару. В клітинах інших шарів епідермісу вірусні частки тільки персистують. Папіломавірусні розростання формуються у роговому шарі в локусах максимальної персистенції вірусу. Тому застосування терапевтичних методів, спрямованих на видалення поверхневого шару епідермісу без санації базального шару, є недостатньо ефективним і призводить до рецидивів клінічних виявів хвороби [36].

Проникаючи через ділянки пошкодженого епітелію, ВПЛ інфікує стовбурові клітини базального шару, які в подальшому є постійним джерелом інфікування епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистуючим реплікативно неактивним вірусом [71].

Після інфікування ВПЛ у клітинах епідермісу порушується нормальний процес диференціювання. Зокрема, в клітинах шипуватого шару відбувається клональна експансія інфікованих ВПЛ клітин базального шару, які пройшли тільки первинну стадію диференціювання. Це пов'язано з їхньою трансформацією та подальшою малігнізацією. Малігнізація клітин епідермісу контролюється генами ВПЛ, які кодують білки E6 і E7. Під час дослідження популяцій клітин, в яких відбувається синтез вірусної ДНК вже на стадії розвиненої інфекції, встановлено, що клітини шипуватого шару епідермісу при переході в зернистий є найактивнішими в синтезі вірусної ДНК. Ця фаза життєвого циклу ВПЛ включає другий етап експансії вірусної інфекції в епідермісі. Внаслідок цього уражується зернистий шар. Експресії пізніх генів L1 і L2 на цьому етапі немає. Вона відбувається тільки на кінцевій стадії диференціювання у роговому шарі. При цьому здійснюється активне складання зрілих вірус-

них часток та виділення їх із клітин, а також брунькування безпосередньо на поверхні шкіри. Послідовне розмноження ВПЛ в окремих шарах епідермісу з подальшим кінцевим брунькуванням у відмираючих клітинах рогового шару вказує на тісний взаємозв'язок між життєвим циклом вірусу та фізіологічним процесом диференціювання і зміною епітеліальних клітинних елементів епідермісу або слизових оболонок відповідної локалізації [71].

Незважаючи на значну кількість досліджень, біологія ВПЛ та патогенез ПВІ залишаються недостатньо вивченими. Вважається, що для активації ВПЛ повинна існувати ціла система зв'язків, побудованих на взаємодії факторів зовнішнього середовища і хазяїна. Важлива роль належить клітинним, імунним і гормональним особливостям організму, а також іншим супутнім етіологічним агентам і факторам [115, 116, 124]. Зокрема, серед чинників, які можуть сприяти розвитку генітальної ПВІ, такі: імунний статус реципієнта; наявність інших вірусних і мікробних інфекцій, що можуть призводити до альтерації експресії генів реципієнта і ВПЛ; локальні запальні реакції на антигени і метаболіти; вживання натуральних і синтетичних гормонів; радіаційний фактор; тютюнокуріння та інші канцерогени; механічне пошкодження, яке призводить до постійного ураження епітелію.

Провідне значення у захисті від ВПЛ належить імунній системі організму. З урахуванням тропізму ВПЛ до багатошарового плескатого епітелію важливе значення має система місцевого захисту сечостатевої системи. У системі місцевого захисту виділяють гуморальні (інтерферони, інтерлейкіни, лізоцим, імуноглобуліни) та клітинні фактори (макрофаги, Т- і В-лімфоцити). В захисті від ПВІ важлива роль належить також мононуклеарним клітинам і клітинам Лангерганса. Ефективність антигенпрезентувальної функції цих клітин визначається рівнем експресії молекул адгезії і типом антигенів головного комплексу гістосумісності, які беруть участь у презентації вірусних антигенів Т-лімфоцитами [103]. Згідно з літературними повідомленнями [83], при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок місцеві порушення антигенпрезентувальної спроможності епітелію цервікального каналу супроводжуються змінами активності клітинної ланки імунної системи. Характерною є активація Т-лімфоцитів. Встановлено також, що цитотоксична дія Т-лімфоцитів спрямована на руйнування клітин цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, які презентують білки Е6 і Е7 ВПЛ 16-го типу.

На думку окремих дослідників [120], активація клітинної ланки імунної системи при ВПІ може виявлятися шляхом пришвидшення лімфопроліферативної відповіді мононуклеарних клітин периферичної крові, а також шляхом залучення до вогнища інфекції клітин запального інфільтрату. Нині проводять дослідження щодо механізму міграції у вогнища ПВІ макрофагів та інших ефекторних клітин.

Літературні повідомлення містять суперечливі дані стосовно значення гуморальних факторів, зокрема й імуноглобулінів (Ig) у захисті організму від ПВІ

[115]. Окремі дослідники вказують на суттєве підвищення вмісту IgA і IgG до окремих типів ВПЛ [147].

Таким чином, ПВІ впливає на численні компоненти імунітету на системному та локальному рівнях. Зокрема, може спостерігатися проліферація, хемотаксис, активація і зміни популяцій, а також перебудова інтенсивності продукції специфічних імуноглобулінів.

Провідне значення в регуляції імунної відповіді належить цитокінам, що являють собою численну групу факторів міжмолекулярної взаємодії. Зокрема, до неї входять інтерферони, інтерлейкіни (ІЛ), ростові фактори. Синтез цитокінів можуть здійснювати різні клітини. Найсуттєвіше значення у протівірусному захисті належить клітинам, які перебувають у прямому контакті з ВПЛ [12]. Доведено, що система цитокінів є складною взаємопов'язаною мережею, кожний компонент якої може дублювати, доповнювати, посилювати або пригнічувати дію інших цитокінів. Цитокіни поділяються на групи відповідно до назви клітин, які є її головними продуцентами (лімфокіни, монокіни, цитокіни типу Th₁ і Th₂), а також відповідно до основних принципів або об'єктів їхньої дії (хемотаксис, про- і протизапальні цитокіни). Лімфоцити типу Th₁ виробляють прозапальні цитокіни, інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2), ІФН, фактор некрозу пухлин (ФНП) — фактор протівірусного протипухлинного, антибактеріального захисту. Лімфоцити типу Th₂ виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-12, при цьому ІЛ-10 володіє виразними протизапальними та імуносупресивними властивостями [12].

У дослідженнях встановлено, що співвідношення рівнів продукції ІЛ-12/ІЛ-10 клітинами крові пацієнтів, які мали спричинену ПВІ цервікальну неоплазію, знижене. Змін у секреції ІФН і ІЛ-4 не виявлено. Інші дослідники спостерігали в цієї категорії хворих зниження продукції ІЛ-2 і зростання продукції ІЛ-4 і ІЛ-10 [156]. Доведено, що функція ІЛ-2 полягає у підтриманні проліферації Т-лімфоцитів, активації В-лімфоцитів і природних кілерів. Окремі автори повідомляють про пригнічення продукції цитокінів типу Th₁ ІФН і ІЛ-12 у хворих із генітальною ПВІ з ураженням цервікального епітелію [118]. Крім того, у цих пацієнтів встановлено зростання рівня ІЛ-4 і ІЛ-5, функція яких полягає в активації продукції В-лімфоцитів та еозинофілів, а також зниження рівня ІЛ-10. Вважається, що ІЛ-10 є імуносупресивним цитокіном, який інгібує проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів типу Th₁. Водночас було встановлено, що ІЛ-10 у поєднанні з ІЛ-2 підвищує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів у жінок з ПВІ і цервікальною неоплазією [114]. Зокрема, під дією ІЛ-10 на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів підвищувалася експресія CD8 і CD56 рецепторів. Крім того, ІЛ-10 у поєднанні з ІЛ-2 викликав зростання рівня продукції цитокінів типу Th₁. Припускається, що підвищення експресії ІЛ-1 перешкоджає утворенню пухлин. ІЛ-1 і ФНП інгібують проліферацію епітеліальних клітин шийки матки та стимулюють проліферацію відповідних клітин, інфікованих ВПЛ 16 типу, ВПЛ 18-го типу,

підвищуючи рівень транскрипції і стабілізуючи мРНК E6 і E7 [114]. Висловлюється припущення, що можливим механізмом сповільнення антипроліферативної і цитотоксичної дії ФНП на трансформовані ВПЛ клітини є підвищення вмісту розчинного рецептора ФНП у крові пацієнтів з урогенітальною ПВІ з клінічними ураженнями аногенітальних ділянок.

ФНП продукується переважно нормальним цервікальним епітелієм та практично не виявляється в клітинах, уражених інтраепітеліальною неоплазією [78].

Виявлено зміни рівня локальної проліферації цитокінів протизапального (ІЛ-10) і прозапального (ФНП) у деяких пацієнток з генітальною ПВІ на відміну від практично здорових жінок [105]. Зокрема вказується, що при ПВІ в цервікальному слизі реєстрували істотне підвищення рівня ФНП, що автори пов'язують з активізацією запалення. Вказується також, що з підвищенням рівня ФНП змінювався характер продукції інших цитокінів і їхній субпопуляційний склад та активність клітин епітелію, інфікованих ВПЛ. Це призводило до активації прозапальних цитокінів та підвищення рівня експресії ІЛ-10.

Доведено, що система ІФН забезпечує неспецифічний противірусний захист організму [12]. До складу системи ІФН входить гетерогенний клас білків, які виробляються у відповідь на дію різних агентів (індукторів), та здатні пригнічувати репродукцію численних мікроорганізмів. Встановлено також, що ІФН беруть участь у захисті організму від проникнення чужорідної генетичної інформації та в підтриманні гомеостазу. Крім того, ІФН є імуномодуляторами і можуть виявляти як стимулювальний, так і сповільнювальний ефекти залежно від дози і тривалості дії на організм [12].

Аналіз результатів багатьох досліджень останніх десятиріч вказує, що генітальна ПВІ розвивається на тлі змін у системі ІФН. Зокрема, при ПВІ встановлено суттєве зниження продукції ІФН- γ і продукції мРНК [142]. Висловлюється думка, що ІФН- γ і ІФН- β сприяють підвищенню рівнів продукції РНК антигенів НІА класу I в інфікованих ВПЛ клітинах [95]. Встановлено також, що лінії цервікальних кератиноцитів, інфікованих ВПЛ, у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією є чутливими до дії клітинних кілерів, активованих лімфоцитами, а ІФН- γ підвищує їхній цитостатичний ефект (G. Gazzetti, 1995).

Потрібно зазначити, що дотепер не повністю з'ясовано механізму безпосереднього впливу інтерферонів на ВПЛ. Окремі дослідники висловлювали думку, що ІФН сприяє зниженню вмісту в клітинах мРНК-вірусу та виявляє антипроліферативний ефект на трансформовані клітини хазіяна [142]. На думку інших авторів, ІФН- γ має сповільнювальний ефект на експресію генів E6 і E7 ВПЛ в епітеліальних клітинах, а також на проліферацію цих клітин [77]. У крові жінок, інфікованих ВПЛ, виявлено активацію експресії генів ІФН ВПЛ, що сприяло підвищенню рівня ІФН [98]. Найбільшу

активацію системи ІФН викликали типи ВПЛ високого онкогенного ризику. Водночас залишається нез'ясованим питання: продукція різних цитокінів є причиною чи наслідком проліферації і трансформації інфікованих ВПЛ клітин?

Подальші дослідження ролі цитокінів у регуляції імунної відповіді, спрямованої проти інфекційних і нееластичних процесів, сприятимуть розробленню методів раціональної терапевтичної імунокорекції в комплексному лікуванні хворих з генітальною ПВІ.

Останніми роками серед профільних спеціалістів активно дискутується питання щодо значення гормонального статусу організму як можливого сприятливого чинника ризику інфікування ВПЛ, а також щодо впливу гормональних порушень на характер перебігу генітальної ПВІ. Зокрема, чимало дослідників з урахуванням результатів проведених спостережень вказують на зростання частоти клінічних проявів генітальної ПВІ у жінок, які довготривало застосовували оральні протизапальні препарати [109, 110]. Разом з тим, інші дослідники не підтверджують можливості відповідного взаємозв'язку [56].

Є повідомлення про зростання ризику виникнення клінічних виявів ПВІ в осіб, інфікованих ВПЛ, внаслідок недостатності в організмі вітаміну А, β -каротину, вітаміну С і фолієвої кислоти [56].

За результатами епідеміологічних досліджень було встановлено, що поєднаний перебіг генітальної ВПІ з однією або кількома інфекціями, що передаються переважно статевим шляхом, підвищує ризик розвитку цервікальної дисплазії та раку шийки матки в інфікованих жінок [125]. У попередні десятиріччя, ще до виявлення вірусу папіломи людини, дискутувалося питання щодо значення генітальної герпетичної інфекції в розвитку дисплазії та раку шийки матки. В подальшому було з'ясовано, що вірус простого герпесу (ВПГ) може змінювати ріст клітин, інфікованих ВПЛ 16-го та 18-го типів, а також інфікувати епітеліальні клітини шийки матки і викликати трансактивуючу експресію генів E6 і E7 [75]. За даними окремих авторів [98], інфікування ВПГ 2-го типу поглиблює тяжкість клінічних виявів генітальної ПВІ.

Встановлено також здатність цитомегаловірусу людини (ЦМВ) та вірусу Епштейна—Барр посилювати трансформацію клітин, інфікованих ВПЛ [136]. Водночас механізм взаємодії ЦМВ і вірусу Епштейна—Барр з ВПЛ залишається нез'ясованим.

Результати досліджень останніх років [148] демонструють високий рівень поширеності генітальної ПВІ серед ВІЛ-інфікованих осіб. Висловлюється припущення, що підвищення ризику розвитку цервікальної дисплазії у ВІЛ-інфікованих жінок може зумовлюватися ВІЛ-індукованою імуносупресією, яка прискорює прогресування уражень, або прямою взаємодією ВІЛ і ВПЛ [108].

Є окремі повідомлення про особливості перебігу генітальної ПВІ у поєднанні з аденовірусною інфекцією [56]. Вказується, що аденовірусна інфекція

сприяє розвитку клінічних виявів генітальної ВПІ, зокрема продуктивної форми інфекції (конділоми).

Проведено також дослідження особливостей клінічного перебігу генітальної ПВІ у жінок за умов мікст-інфекційного ураження збудниками інших урогенітальних інфекцій, зокрема *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, грибами роду *Candida* [5, 6, 37]. Відповідно до результатів порівняльних досліджень, у групі жінок, інфікованих ВПЛ (341 пацієнтка), супутні урогенітальні інфекції діагностовано в 78,6 % випадків, зокрема в 12,3 % — одна супутня інфекція, у 39 % — дві, у 27,3 % — три. Вказується, що в цих жінок ризик розвитку продуктивних виявів ПВІ (конділоми) та цервікальних неоплазій значно зростає [6].

Аналіз особливостей клінічного перебігу інфекційного процесу в обстежених з моноінфекційним ураженням ВПЛ, а також з поєднаним інфікуванням ВПЛ та іншими збудниками урогенітальних інфекцій дав змогу виявити певні відмінності [49]. Зокрема встановлено, що при монопапіломавірусній інфекції переважала латентна форма перебігу хвороби (61,6 % хворих), а при мікст-інфекційному ураженні, крім латентної форми, доволі високий відсоток (30,6 %) становила субклінічна форма перебігу інфекції.

Деякі автори [61] виявили бактеріальний вагіноз та кандидоз у 56 % жінок, хворих на кондиломатоз шийки матки. З урахуванням результатів досліджень автори припускають, що високий відсоток поєднання бактеріального вагінозу і генітального кандидозу в пацієнток з кондиломатозом шийки матки може бути пов'язаним зі спільними механізмами розвитку цих хвороб (порушення вагінального мікробіоценозу і місцевих чинників захисту). Це дає змогу характеризувати їх як клінічні вияви імунологічної недостатності при генітальній ПВІ.

Окремі дослідники [110, 130] акцентують увагу на існуванні певних генетичних чинників, що можуть впливати на певні клінічні вияви ураження шкіри і слизових оболонок при ПВІ, зокрема фокальної гіперплазії (хвороба Хека) та бородавчастої епідермодисплазії. Фокальна гіперплазія епітелію, спричинена ВПЛ 13-го і 22-го типів, та бородавчата епідермодисплазія, яка пов'язується з ВПЛ 5-го типу, доволі поширені серед ескімосів та американських індіанців, але практично не зустрічаються в осіб кавказької національності. Крім того, доведено, що ВПЛ 5-го типу є найпоширенішим серед хворих на псоріаз.

Серед чинників, які сприяють інфікуванню ВПЛ та прогресуванню інфекційного процесу, називають також тютюнокуріння [67, 72, 73]. Похідні нікотину виявлено в цервікальному слизі жінок-курців. Встановлено, що під дією цих речовин у шийці матки зменшується кількість клітин Лангерганса, які є важливою складовою Т-лімфоцитарної ланки клітинно-опосередкованого імунітету і протистоять проникненню ВПЛ. Доведено також, що тривале тютюнокуріння стимулює експресію мутантного гена p53.

Особливості перебігу, спектр клінічних виявів та морфологічних змін епітелію при папіломавірусній інфекції генітальної і екстрагенітальної локалізації

Віруси папіломи людини є антропонозними збудниками. Основним шляхом інфікування ВПЛ є статевий (з урахуванням анального сексу і орально-генітальних контактів). Резервуаром ВПЛ можуть бути: сечівник, передміхурова залоза, сім'яна рідина. Враховуючи здатність ВПЛ зберігатися певний час у відлущених клітинах шкіри, можливим є контакт-но-побутовий шлях передачі інфекції, зокрема через пошкоджений епітелій. Ймовірно також інфікування ВПЛ новонароджених під час пологів шляхом аспірації піхвового вмісту. Інфекція роками може персистувати в клітинах слизової оболонки рота з подальшим розвитком рецидивуючого папіломатозу гортані. В окремих літературних повідомленнях вказується на можливість трансплацентарної передачі ПВІ [139].

Проникаючи в організм людини, ВПЛ інфікує базальний шар епітелію. Генітальні типи ВПЛ можуть уражувати різні ділянки сечостатевого каналу, зокрема в жінок це: вуздечка статевих губ, статеві губи, клітор, сечівник, лобок, промежина, періанальна ділянка, присінок піхви, вхід у піхву, дівоча перетинка, піхва, шийка матки. У чоловіків генітальні типи ВПЛ можуть інфікувати головку статевого члена, внутрішній листок крайньої плоті, вінцеву борозенку, тіло статевого члена, мошонку, пахвинні ділянки, лобок, промежину, періанальну ділянку. Крім того, зручною мішенню для генітальних бородавочок у чоловіків є передній сечівник. Генітальні бородавочки можуть утворюватися в ділянці головчастого відділу та на всій довжині висячого відділу переднього сечівника. Поширення генітальних бородавочок у задній сечівник та сечовий міхур відбувається у разі імуносупресії.

Ураження, асоційовані з ВПЛ, можуть регресувати, персистувати або прогресувати.

В інфікованій клітині ВПЛ може існувати у різних станах: епісомна форма (поза хромосомами клітини), що вважається доброякісною формою; інтегрована форма (вбудована в геном клітини), що розцінюється як злоякісна форма персистування вірусу [5, 6].

Інкубаційний період при ПВІ може тривати від 2 міс до 2—10 років. Властивим для ПВІ є прихований (латентний) перебіг. Інфікування людини можливе як одним, так і кількома типами ВПЛ. Активізації вірусу сприяють також різні екзогенні та ендогенні чинники. Під впливом сприятливих чинників ВПЛ активно розмножується, і хвороба переходить у стадію продуктивної інфекції з клінічними виявами [123]. У деяких випадках протягом 6—12 міс відбуваються самовільна елімінація вірусу і одужання. Іноді спостерігається тривалий рецидивуючий перебіг з розвитком інтраепітеліальної неоплазії, що притаманно типам ВПЛ з високим ризиком онкогенності [141].

Генітальній ПВІ властива висока контагіозність, що зумовлює можливість інфікування під час пер-

ших статевих контактів. Серед осіб, які живуть активним статевим життям, особливо у віці до 30 років, папіломавірусну інфекцію однаково часто діагностують як у жінок, так і в чоловіків [155]. Однак тяжчі ураження ПВІ спричинює у жінок [27, 28]. Висока специфічність різних типів ВПЛ призводить до різних уражень шкіри та слизових оболонок [47, 48]. Перелік уражень слизових оболонок та шкіри, які спричинюються різними типами ВПЛ, представлено в табл. 1.

Усі відомі на сьогодні ВПЛ розділені на дві групи з урахуванням їхньої трансформівної активності щодо епітеліальних клітин [82]. Зокрема, до групи ПВЛ з низьким онкогенним ризиком належать віруси типів 1, 2, 3, 5, 6, 11, 30, 40, 42, 43, 44, 53, 61. Папіломавірусна інфекція, спричинена вірусами низького онкогенного ризику, найчастіше виявляється продуктивною формою ураження.

До групи ПВЛ високого онкогенного ризику зараховано віруси типів 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Потрібно також зазначити, що перелік типів ВПЛ високого онкогенного ризику поступово доповнюється за рахунок уточнення будови ДНК цих вірусів та визначення нових типів середнього онкогенного ризику. Інші відомі типи ВПЛ не включено в цю класифікацію, це зумовлено тим, що вони не мають чіткої належності до одного з вказаних класів.

Згідно з аналізом результатів низки досліджень визначено спектр варіантів перебігу, клінічних виявів та морфологічних змін епітелію при ПВІ [149].

Латентний перебіг визначається як персистенція папіломавірусу в базальному шарі епітелію. При цьому вірус перебуває в епісомальній формі і не призводить до патологічних змін у клітинах. Латентний перебіг ПВІ характеризується відсутністю клінічних виявів, а також патологічних змін під час цитологічного, кольпоскопічного та гістологічного досліджень. У разі латентного перебігу наявність ПВІ визначається ДНК-методами, зокрема методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Продуктивна форма ПВІ передбачає виникнення клінічних виявів інфекції (кондиломи, бородавки, папіломи). При цьому ВПЛ існує в епісомальній формі та копіюється в інфікованих клітинах. Одночасно відбувається розмноження клітин базального шару епітелію, що призводить до прогресування інфекції та утворення вегетацій. Клінічно продуктивна інфекція визначається як бородавки або папіломи. Вірус виявляється методом ПЛР. Гістологічне дослідження показує гіперкератоз.

Дисплазія (неоплазія) виникає у разі інтеграції ДНК вірусу папіломи людини в геном клітини. При неоплазії відбуваються зміни в структурі епітеліальних клітин (койлоцитоз). Койлоцитоз виникає в поверхневих шарах епітелію. Ядро клітини набуває неправильної форми і гіперхромного забарвлення. Цитологічне дослідження в цитоплазмі виявляє вакуолі. Найчастіше ураження локалізується в перекшій ділянці шийки матки. На межі між багатоядерним плескатым та циліндричним епітелієм базальні клітини, які є чутливими до вірусної інфек-

Таблиця 1. Клінічні вияви ураження слизових оболонок і шкіри, спричинені різними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ)

Ураження слизових оболонок сечостатевих органів	Тип ВПЛ
Гострокінцеві кондиломи	6, 11, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 61, 64, 68, 79
Гігантська кондилома Бушке — Левенштейна	6, 11
Карцинома	6, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
Неконділоматозні ураження	43, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 64, 67, 69, 70
Ураження слизових оболонок гортані, мигдалика, язика	Тип ВПЛ
Папілома гортані	6, 11, 30
Карцинома мигдалика	16, 33
Карцинома язика	2, 6, 11, 16, 18, 30
Шкірні ураження	Тип ВПЛ
Підошовні бородавки	1, 2, 4
Звичайні бородавки	1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 29, 41, 48, 57, 60, 65, 75, 78
Плескати бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Бородавчата епідермодисплазія	5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 39, 40, 47
Веруциформна епідермодисплазія Левандовського — Лютца	3, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 25, 36, 38, 46, 47, 49, 50
Небородавчасті шкірні ураження	37, 38
Фокальна гіперплазія епітелію (хвороба Хека)	13, 32
Хвороба Боуена	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
Карцинома	5, 8, 14, 17, 20, 47

ції, перебувають у безпосередній близькості до поверхневих шарів, що полегшує контакт з вірусом при інфікуванні. ПВІ підтверджують гістологічне дослідження та кольпоскопія.

Карцинома — інвазивна пухлина. При цій формі ВПЛ існує в клітині у інтегрованій формі. Виявляються змінені «атипові» клітини, що свідчить про злоякісність процесу. Найчастіше локалізується у перехідній ділянці шийки матки. Виявляється під час кольпоскопічного та гістологічного досліджень.

Екстрагенітальні ураження шкіри при папіломавірусній інфекції, що зумовлена ВПЛ низького онкогенного ризику, виявляються переважно продуктивною (клінічною) формою інфекції. Переважно шкірні ураження при ПВІ екстрагенітальної локалізації характеризуються виникненням звичайних, підошовних та плескатих бородавок.

Звичайні (вульгарні) бородавки спричинюються переважно ВПЛ 2-го типу. Шлях передачі інфекції — контактно-побутовий. Здебільшого вульгарні бородавки локалізуються на тильній поверхні кистей і пальців рук. Інфекція виникає переважно в дітей та підлітків. Вульгарні бородавки представлені епідермально-дермальними папулами сіро-бурого кольору з характерними сосочковими розростаннями та поверхнею, яка ороговіває [50].

Плескаті бородавки спричинюються здебільшого ВПЛ 3-го і 5-го типів. Інфекція виникає переважно в підлітковому віці (юнацькі бородавки). Найчастіше плескаті бородавки локалізуються на тильній поверхні кистей рук. Плескаті бородавки представлені вузликами діаметром від 3 до 5 мм, з пласкою поверхнею.

Підошовні бородавки зумовлені переважно ВПЛ 1-го типу. Виникають на підошвах у ділянках підвищеного тиску взуттям. Підошовні бородавки представлені потовщеним роговим шаром епітелію діаметром 5—8 мм, іноді неправильної форми, болісні при натисканні.

У клінічній практиці загальноприйнятим є поділ генітальної ПВІ на клінічну, субклінічну і латентну форми [41, 44, 101, 149, 153]. Характеристику форм перебігу та клінічних виявів генітальної ПВІ наведено в табл. 2.

Клінічна форма генітальної ПВІ характеризується утворенням генітальних бородавок, а субклінічна виявляється під час цитологічних та кольпоскопічних досліджень або на підставі характерної гістологічної картини.

Виявлення ДНК ВПЛ за відсутності клінічних і морфологічних ознак інфекції вказує на латентну або безсимптомну ПВІ [101].

Перебіг генітальної ПВІ доволі мінливий, зокрема ця інфекція може спонтанно регресувати, персистувати і рецидивувати, а також прогресувати з розвитком цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок. За результатами досліджень перебігу генітальної ПВІ, у жінок групи спостереження (341 пацієнтка) в період 1997—2007 років спонтанну елімінацію ВПЛ зареєстровано у 25,8 % випадків, персистенцію — у 52,8 %, прогресування — у 21,4 % [45]. Крім того, було встановлено залежність динаміки перебігу генітальної ПВІ від типу ВПЛ. Зокрема, при генітальній ПВІ, спричиненій типами ВПЛ з низьким онкогенним ризиком, спонтанну елімінацію вірусу реєстрували в 63,6 % пацієнток. При інфекції, зумовленій ВПЛ високого онкогенного ризику, у 54,9 % хворих спостерігалася персистенція і у 23,4 % — прогресування інфекційного процесу. Аналіз результатів цих досліджень вказує на достатньо високу частоту латентного і субклінічного перебігу генітальної ПВІ, спричиненої ВПЛ високого онкогенного ризику, що потребує проведення комплексу діагностичних заходів, спрямованих на своєчасне виявлення інфікованості, а також здійснення терапевтичних заходів, які унеможливають розвиток передракових і ракових хвороб.

Найспецифічнішими клітинами для генітальної ПВІ є койлоцити [41]. Ці клітини утворюються внаслідок цитопатичної дії ВПЛ та представлені клітинами багат шарового плескато епітелію проміжного типу зі збільшеними ядрами, нерівною зморшкуватою мембраною і гіперхроматозом. Цитоплазма зберігається тільки на периферичних ділянках клітини, утворюючи перинуклеарне галло (навколоядерна зона просвітлення, утворена за рахунок дегенеративних змін і некрозу зруйнованих цитоплазматичних органел). Другою за специфіч-

Таблиця 2. **Форми перебігу та клінічні вияви генітальної ПВІ**

Форма перебігу ПВІ	Клінічні вияви ПВІ
Клінічна форма інфекції — встановлюють за наявності клінічних виявів, помітних неозброєним оком, а також за відсутності клінічних виявів, помітних неозброєним оком, але за наявності відповідної симптоматики	Бородавки (конділоматоз, плескаті кондиломи, вульгарні бородавки) Симптоматичні внутрішньоепітеліальні неоплазії на ранніх стадіях, койлоцитоз, дискератоз без дисплазії (плескаті кондиломи)
Субклінічна форма інфекції — встановлюють у випадках відсутності помітних неозброєним оком клінічних виявів і безсимптомного перебігу; діагностують тільки під час кольпоскопії або цитологічного та гістологічного досліджень	Асимптоматичні внутрішньоепітеліальні неоплазії на ранніх стадіях, койлоцитоз, дискератоз без дисплазії (плескаті кондиломи)
Латентна форма інфекції — встановлюють за відсутності морфологічних або гістологічних відхилень та виявлення ДНК ВПЛ методом молекулярної гібридизації	Немає

ністю клітиною при ПВІ вважається дискератоцит. Дискератоцити — це дрібні клітини багатошарового плескатоного епітелію з пікногічними ядрами різної форми і розміру та інтенсивною еозинофільною цитоплазмою, які розміщуються комплексами в поверхневих шарах епітелію.

Згідно з аналізом результатів досліджень окремих авторів [41], структура ВПЛ-асоційованої патології у 16,9 % обстежених жінок була представлена гострокінцевими і плескатыми кондиломами, у 28,2 % — різними змінами метапластичного чи плескатоного епітелію шийки матки за наявності поодиноких клітин з койлоцитозом, у 16,9 % — цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями в поєднанні з плескатыми кондиломами, у 27,4 % — цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями різного ступеня тяжкості без койлоцитів, у 10,4 % спостережень — раком шийки матки.

Виявами клінічної форми генітальної ПВІ є генітальні бородавки (гострокінцеві, плескаты й екзофітні кондиломи). Генітальні бородавки належать до візуальної форми ПВІ, яка має низку специфічних симптомів та помітна неозброєним оком. Встановлено, що генітальні бородавки найчастіше (80 %) асоціюються з вірусом папіломи людини низького онкогенного ризику, зокрема з ВПЛ 6-го типу [49].

Гострокінцеві кондиломи спричинюються переважно ВПЛ 6-го та 11-го типів. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб, гострокінцеві кондиломи належать до інфекцій, що передаються статевим шляхом [106]. Гострокінцеві кондиломи представлені фіброепітеліальними утвореннями, які складаються з численних зливних вузликів елементів, що за формою нагадують цвітну капусту. Гострокінцеві кондиломи мають м'яку консистенцію і розміщуються на вузькій основі («ніжці»). Уражують переважно слизові оболонки. В чоловіків гострокінцеві кондиломи переважно локалізуються на внутрішньому листку крайньої плоті, вінцевій борозні, зовнішньому отворі сечівника, голові статевого члена. У жінок гострокінцеві кондиломи виникають біля присінка піхви, на малих і великих статевих губах, а також у ділянці заднього проходу. Крім цього, гострокінцеві кондиломи можуть виникати на зроговілому епітелі, зокрема в пахвинній ділянці промежини, періанальній ділянці.

Дослідники [111] виділяють кілька клінічних різновидів гострокінцевих кондилом: кератотичні бородавки, папульозні бородавки, кондилома Бушке—Левенштейна.

Кератотичні бородавки являють собою себорейний кератоз, за структурою нагадують цвітну капусту. У жінок найчастіше локалізуються на великих статевих губах, а в чоловіків — на стовбурі статевого члена і мошонки.

Папульозні бородавки мають куполоподібну форму і досягають у діаметрі 1—4 мм. Поверхня гладенька, червоно-бурого кольору, розміщуються на епітелі, який повністю зроговів.

Кондилома Бушке—Левенштейна являє собою гігантську кондилому. Ця патологія може виникати

в осіб зі зниженим рівнем клітинного імунітету або у деяких жінок під час вагітності.

Генітальні кондиломи в жінок часто поєднуються з папіломами шийки матки. Клінічно виділяють: екзофітні папіломи (кондиломи), ендофітні папіломи (плескаты кондиломи).

Екзофітні папіломи (кондиломи) структурно аналогічні аногенітальним кондиломам. Під час гістологічного дослідження виявляється койлоцитоз, а іноді — цервікальні інтраепітеліальні неоплазії I, II ступенів.

Ендофітні папіломи (плескаты кондиломи) локалізуються у товщі частково або повністю зроговілого епітелію. У більшості випадків ці папіломи, невидимі неозброєним оком, діагностують під час кольпоскопічного дослідження. Ендофітні папіломи мають схильність до злоякісної трансформації. Зокрема, у 4—10 % жінок із цими папіломами протягом 3—5 років виникає злоякісне переродження [135].

Субклінічна форма ПВІ характеризується різними морфологічними змінами плескатоного епітелію без зовнішніх розростань і може виявлятися під час кольпоскопічного та мікроскопічного обстеження тканин [37]. Гістологічне дослідження показує плескату кондилому, вкриту плескатым або метапластичним епітелієм, з паракератозом і акантозом. Сполучнотканинні сосочки з центрально розміщеними капілярами пронизують товщу епітелію, періодично майже досягаючи поверхні епітеліального пласту, що нагадує «мозаїку і пунктуацію». У проміжному шарі епітелію зустрічаються скупчення одноядерних і двоядерних клітин з койлоцитозом.

Гістологічна картина цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок залежить від ступеня тяжкості ураження і визначається численністю недиференційованих (атипових) клітин у товщі багатошарового плескатоного епітелію, починаючи від базальної мембрани. Цитологічна діагностика цервікальної інтраепітеліальної неоплазії утруднена, що зумовлено патологічними змінами клітин тільки у глибоких шарах епітелію, тому атипів клітини можуть не потрапляти в мазок для дослідження [150].

До латентної форми генітальної ПВІ належить безсимптомне ВПЛ-носіїство, що діагностують молекулярно-біологічними методами.

Таким чином, аналіз наведеного вище огляду літератури вказує на актуальність проблеми генітальної папіломавірусної інфекції, що потребує подальшого поглибленого дослідження її поширення, етіології та патогенезу, а також особливостей клінічних виявів та перебігу.

Діагностика генітальної папіломавірусної інфекції

Найпростішим у діагностуванні генітальної ПВІ є клініко-візуальний метод. Огляд зовнішніх статевих органів, періанальної ділянки в жінок і чоловіків, а також огляд піхви і шийки матки з використанням гінекологічного дзеркала та застосування тесту з розчином Люголя і 3—5 % оцтової кислоти дає змогу виявляти більшість клінічних і субклінічних форм генітальної ПВІ. Але цим методом не-

можливо визначати характер і прогноз перебігу патологічного процесу.

Загальноприйнятим методом виявлення цервікальної онкологічної патології у жінок є цитологічний аналіз мазка. Однак цей метод має низку суттєвих недоліків, зокрема складність виконання, необ'єктивність трактування результатів, а також складність стандартизації та високі вимоги до рівня кваліфікації лікаря-цитолога.

Високоінформативним методом діагностики хвороб шийки матки є кольпоскопія. Найчастіше використовують розширену кольпоскопію, яка включає огляд і ревізію стану слизової оболонки шийки матки, піхви, вульви зі збільшенням мікроскопа у 7—30 разів, а також застосування деяких епітеліальних тестів, за допомогою яких оцінюється реакція тканин у відповідь на оброблення їх певними медикаментозними засобами. Типові екзофітні кондиломи при кольпоскопічному дослідженні мають характерний вигляд з пальцеподібним випинанням та наявністю петлі судини в кожному з них. Складною є кольпоскопічна діагностика субклінічних форм папіломавірусної інфекції, які характеризують вірусні ураження слизових оболонок шийки матки, піхви і вульви [80, 97]. Це зумовлено різноманітністю виявів субклінічних форм генітальної ПВІ. Тому точна діагностика внутрішньо-епітеліальних кондилом за допомогою тільки кольпоскопічного методу є можливою за умов виразного зроговіння або в разі посідання плескатих форм кондилом з екзофітними.

Гістологічний метод діагностики генітальної ПВІ можна вважати золотим стандартом діагностики ВПЛ. Водночас висока вартість цього дослідження та не завжди прицільно точний забір матеріалу обмежують його застосування [15].

Серологічні тести (визначення антитіл у крові) на сучасному етапі не мають клінічного значення. Це зумовлено тим, що антитіла до ВПЛ з'являються тільки у 7—70 % інфікованих [119].

Методи імуноферментного аналізу спрямовані на визначення онкобілка E7 у цервікальному матеріалі, що є маркером малігнізування епітеліальних клітин, які містять інтегровану копію генома ВПЛ, доволі трудомісткі для застосування в клінічних лабораторіях [36]. На сучасному етапі в лабораторній діагностиці ПВІ поширеними є ДНК-методи. Існує три основні категорії лабораторних методів визначення ДНК ВПЛ: неампліфікаційні (дот-блот, саузерн-блот, гібридизація, гібридизація *in situ* на фільтрі й у тканині), ампліфікаційні (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), лігазна ланцюгова реакція (ЛЛР), сигнальні ампліфікаційні (система гібридної пастки Digene Hybrid Capture System II) [6].

Неампліфікаційні методи виявлення ДНК або РНК безпосередньо в препараті або на носії є трудомісткими, що обмежує використання їх у практиці [41, 44]. Система гібридизації в розчині Hybrid Capture System передбачає ампліфікацію не ділянки ДНК, а хемілюмінесцентного сигналу від молекули зонда, зв'язаного з молекулою генома вірусу. Відповідна процедура передбачає 5 етапів: лізис

клітин і денатурація ДНК в пробірці для взяття зразків; гібридизація — утворення гібриду між вірусною ДНК і РНК-зондом; захоплення утвореного гібриду моноклональними антитілами; зв'язування захопленого гібриду міченими антитілами; вимірювання хемілюмінесценції. Серед сигнальних ампліфікаційних методів перспективною є система подвійної генної пастки [65]. Вона забезпечує: кількісний аналіз; комп'ютерну інтерпретацію результатів, що унеможлиблює суб'єктивізм оцінки; відтворення і достовірність результатів; повний цикл досліджень протягом одного робочого дня; абсолютну специфічність.

Серед ампліфікаційних методів найпоширенішим є метод полімеразної ланцюгової реакції. Він передбачає багаторазовий повтор циклів синтезу (ампліфікацію) специфічної ділянки ДНК-мішені в присутності термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозидтрифосфатів (dНТФ), відповідного сольового буфера і олігонуклеотидних затравок-праймерів, які визначають межі ділянки реплікації, що ампліфікується. Кожний цикл складається з трьох стадій з різними температурними режимами. На першій стадії при температурі 94 °С відбувається ділення ланцюгів ДНК, потім, при 54—58 °С — приєднання (відпалювання) праймерів до гомологічних послідовностей на ДНК-мішені, а при температурі 72 °С — синтез нових ланцюгів ДНК шляхом подовження праймера в напрямку 5'-3'.

У кожному циклі відбувається подвоєння кількості копій ділянки, яка ампліфікується, що дає змогу за 25—40 циклів опрацювати ДНК відповідного розміру цієї ділянки в кількості, достатній для її детекції електрофорезом.

Метод ПЛР має велике діагностичне значення і дає змогу ідентифікувати окремі типи ВПЛ. Однак застосування цього методу як діагностичного критерію для неопластичних процесів шийки матки може призводити до гіпердіагностики. Це зумовлено тим, що в низці випадків інфікування ВПЛ має короткочасний характер і завершується спонтанним одужанням та елімінацією вірусу [157]. Таким чином, позитивний результат дослідження на ДНК ВПЛ не дозволяє у деяких випадках прогнозувати розвиток неоплазії. Водночас позитивний результат ПЛР має вагомий прогностичний значення при дисплазії епітелію піхви або шийки матки, що визначає ступінь канцерогенного ризику.

Діагностична важливість виявлення ДНК ВПЛ і типів цього вірусу зумовлюється тим, що у 15—28 % пацієнтів з ДНК ВПЛ протягом 2 років виникає інтраепітеліальна неоплазія [127].

На сучасному етапі тест на ДНК ВПЛ рекомендують застосовувати для проведення первинного скринінгу разом з цитологічними дослідженнями у жінок віком від 30 років і старших, а також на другому етапі після цитологічного дослідження для прояснення сумнівних результатів [59].

Водночас дослідники [25] вказують, що скринінг надійності тестування на ДНК ВПЛ має задовольняти низку вимог: виявлення широкого спектра генотипів ВПЛ високого онкогенного ризику (не

менш як 10 найпоширеніших типів); виявлення ВПЛ низького онкогенного ризику, що знижує специфічність дослідження. Крім того, в окремих літературних повідомленнях останніх років [65] значну увагу приділено вірусній завантаженості й визначенню порогу клінічно значимої кількості вірусу. Зокрема, було доведено, що виявлення вірусу в кількості, яка не перевищує певний пороговий рівень, має несуттєве клінічне значення і вказує на високу вірогідність спонтанного вилікування. Висловлюється припущення, що під час скринінгу на ДНК ВПЛ як позитивні результати слід враховувати тільки випадки, коли встановлено перевищення порогу вірусного завантаження.

Таким чином, для діагностування ВПЛ-асоційованих хвороб можуть застосовуватися різні методи: клініко-візуальний (зокрема, уретроскопія та кольпоскопія), цитологічний, гістологічний, імуноцитологічний, ДНК-методи, електронно-мікроскопічні методи для виявлення зрілих віріонів у клітинах.

Лікування генітальної папіломавірусної інфекції

На сучасному етапі лікування генітальної ПВІ є складним завданням для лікарів-дерматовенерологів і акушерів-гінекологів, що зумовлено відсутністю терапевтичних засобів, спрямованих на досягнення повної елімінації ВПЛ з організму [104, 145]. Методи лікування ПВІ поділяються на локальні та системні.

Існуючі локальні методи лікування хворих з генітальною ПВІ спрямовані на видалення різних типів генітальних бородавок (гострокінцевих кондилом) та атипово зміненого епітелію. З цієї метою залежно від локалізації використовують різні види хімічних коагулянтів і цитостатиків, а також фізіохірургічні методи: крио-, електро-, лазеротерапія та хірургічне видалення [3, 10, 11, 32, 36, 49, 58, 104]. Однак ці заходи не передбачають системного протівірусного ефекту на внутрішньоклітинні механізми реплікації ВПЛ, що часто зумовлює рецидив хвороби незадовго після видалення первинного патологічного осередку.

Механізм виникнення рецидивів генітальних бородавок не повністю з'ясований. Висловлюються припущення, що вони можуть рецидивувати внаслідок локального імунодефіциту або реактивації ВПЛ [3, 38]. Немає також вагомих доказів того, що місцеве видалення генітальних бородавок знижує можливість передавання ПВІ здоровому статевому партнеру [49].

Нині тривають дискусії щодо терапевтичної тактики при субклінічній та латентній формах генітальної ПВІ [35, 38, 49, 55, 58, 100, 122]. Не існує також єдиного стандарту тактики лікування пацієнтів з генітальною ПВІ [35, 49, 100].

На сьогодні є низка локальних методів лікування при ПВІ. До традиційних хімотерапевтичних локальних препаратів, які застосовують для видалення гострокінцевих кондилом, належить подофілін (екстракт смоли рослинного походження). Подофілін застосовують місцево на кондиломи у вигляді 25 % розчину з подальшим ретельним змиванням

через 1—4 год після аплікації. Аплікації роблять 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів [32]. Доведено, що подофілін володіє цитотоксичною дією, зокрема припиняє поділ клітин і проліферацію тканин. Згідно з окремими літературними даними, терапевтичний ефект різних партій цього препарату істотно відрізняється і коливається в межах 55—75 %, а частота рецидивів становить 25 % [151]. Інші автори [29, 117] повідомляють, що ефективність лікування кондилом подофіліном становила від 22 до 56 %, а частота рецидивів — 67 %. Крім того, вказано на недоцільність застосування цього препарату при клінічних виявах ПВІ, які локалізуються в піхві, сечівнику та на шийці матки в жінок, що зумовлено високою резорбтивною токсичністю цього лікарського засобу [1].

Є повідомлення [2, 29] про вищу терапевтичну ефективність при кондиломах препарату подофілотоксин («Конділін»), що є одним з головних біологічно активних похідних подофіліну. Подофілотоксин (0,5 % розчин) застосовують у вигляді аплікації на кондилому, 2 рази на добу протягом 3 днів. Через 1 добу проводять другий відповідний цикл лікування, на курс їх потрібно 4—6. Ефективність лікування при кондиломах препаратом подофілотоксин становить 55—70 %.

Ряд авторів [41, 134] застосовували для лікування хворих з кондиломами препарат «Солкодерм». Активною складовою його водного розчину є продукт взаємодії органічних кислот (оцтової, щавелевої, молочної) та іонів металів з концентрованою азотною кислотою. Цей препарат забезпечує миттєву фіксацію і девіталізацію тканин у ділянці нанесення. «Солкодерм» призначають при деструкції екзофітних кондилом на зовнішніх статевих органах і періанальних ділянках. Ефективність лікування становить 86 % [134].

Як альтернативний місцевий засіб при подофілінрезистентних кондиломах дослідники пропонують використовувати трихлороцтову кислоту (10—20 % розчин). Позитивний результат становить 70—80 % [3, 133]. Є повідомлення про позитивні результати лікування пацієнтів з генітальними кондиломами препаратом 5-фторурацил (крем). Це антагоніст піримідину, який порушує синтез клітинної і вірусної ДНК. Для лікування кондилом 5-фторурацил призначають хворим у вигляді крему один раз на добу на ніч протягом 7 днів або 1 раз на тиждень 10 тижнів. Ефективність лікування становить 33—90 % [41, 99].

Доволі високу терапевтичну ефективність при генітальних кондиломах у разі місцевого застосування виявляє препарат кератолітичної дії «Колломак» (розчин, що містить 20 % саліцилової кислоти і 5 % молочної кислоти) [2, 3, 4, 53]. Препарат рекомендують наносити на кондиломи 1 раз на тиждень протягом 4—6 тижнів. За умов дотримання режиму лікування позитивного терапевтичного результату досягають у 80 % випадків.

Протягом останнього десятиріччя опубліковано значну кількість наукових праць, присвячених використанню при ПВІ неспецифічного фактора за-

хисту — інтерферону (ІФН) [13, 14, 30, 42, 48, 84, 92, 140]. Пацієнтам з кондиломами інтерферони призначають у вигляді аплікацій, свічок або внутрішньокондиломно. Для внутрішньокондиломного введення (обколювання вогнищ ураження) запропоновано інтерферон-альфа 2b по 5 млн МО 3 рази на тиждень протягом 3 тижнів. Для ректального введення використовували «Віферон» (рекомбінантний інтерферон-альфа) у дозі 1—1,5 млн ОД на добу протягом 7—10 днів [7, 21]. Інтерферони рекомендують для лікування кондилом як монотерапію, так і після кріо- або лазеротерапії [13, 14].

Є повідомлення [129,143] про застосування препарату іміквімод (5 % крем) при гострокінцевих кондиломах, вказано на його достатню терапевтичну ефективність. Доведено, що препарат іміквімод стимулює вироблення інтерферону, інтерлейкіну-12, фактора некрозу пухлин, а також стимулює клітинний імунітет. Цей препарат рекомендують наносити місцево у вигляді аплікацій на кондиломи 3 рази на тиждень на ніч, а вранці змивати водою з милом. Максимальна тривалість лікування 16 тижнів. В Україні іміквімод поки що не зареєстрували.

Потрібно зазначити, що після проведення хворим з генітальними кондиломами місцевої моноімунотерапії інтерферонами позитивного клінічного ефекту було досягнуто тільки в 30—40 % випадків, переважно при кондиломах незначних розмірів [7, 21, 62, 102].

Інші автори [95] з урахуванням аналізу результатів ефективності місцевого застосування інтерферонів у пацієнтів з генітальними кондиломами дійшли висновку, що така терапія не повністю елімінує латентний вірус у прилеглій тканині. Тому ці дослідники вважають доцільним місцево застосування інтерферону як додаткової терапії після хірургічних методів лікування кондилом з метою запобігання поширення інфекції.

Хірургічні методи лікування хворих з генітальними папіломавірусними ураженнями включають: кріотерапію, лазеротерапію та діатермоелектрокоагуляцію. Серед цих деструктивних методів провідне місце посідає кріотерапія. Як холодний агент застосовують рідкі гази: азот, закис азоту, вуглекислий газ. З урахуванням розміру патологічної ділянки підбирають кріозонди з наконечниками різної форми, що дає змогу індивідуалізувати процедуру кріотерапії відповідно до діаметра ураження та глибини замороження. Під дією низьких температур у ділянці уражених тканин виникає ішемічний некроз, який формується протягом 1—3 днів. Згодом відбувається демаркація з подальшим відторгненням некротичних тканин та поступовою епітелізацією. Ефективність кріотерапії у пацієнтів з генітальними кондиломами становить 67—91 % [30, 49, 86].

Лазеротерапія при генітальних кондиломах передбачає застосування CO₂-лазера. Енергія лазерного випромінювання викликає в тканинах виразні деструктивні зміни внаслідок нагрівання до 394 °C та абсорбції шляхом випарювання внутрішньоклітинної і міжклітинної рідини. Розмір некрозу виз-

начається потужністю лазера, діаметром променя і тривалістю дії. Ефективність лазеротерапії в цих випадках коливається від 60 до 90 % [20, 34, 64, 69, 107]. Водночас окремі автори (Н. Krebs, 1985; Г.Н. Минкина, 1997) зазначають, що після лазерного лікування плескатих кондилом у 12—37 % хворих протягом року спостерігалися рецидиви хвороби.

Хірургічне лікування кондилом методом діатермоелектрокоагуляції передбачає використання високочастотного струму, який викликає термічні розплавлення тканин. Електричний струм передається з утворенням тепла. На поглинання термічної енергії ґрунтуються випарювання міжклітинної рідини і коагуляція тканин. На поверхні рани після коагуляції утворюється струп, тобто ділянка коагуляційного некрозу, яка відторгається через 5—7 днів. Епітелізація починається з периферії і завершується через 4—6 тижнів. Локальна деструкція вогнищ клінічних і субклінічних виявів генітальної ПВІ шляхом діатермоелектрокоагуляції, лазеротерапії та кріотерапії дає змогу вилікувати тільки ділянку епітелію, в якій маніфестувала інфекція [3, 111]. А в прилеглих тканинах залишається резервуар ВПЛ у неактивному стані або в недодіагностованій субклінічній формі, що є джерелом подальшого рецидиву інфекції.

В останнє десятиліття активізувалися наукові дослідження, спрямовані на розроблення вакцин проти ВПЛ [90, 146]. На сьогодні запропоновано вакцину проти ВПЛ, яка розроблена на основі використання неструктурних білків цього вірусу, зокрема Е6 і Е7, як антигенів. Нейтралізація цих білків антигенами, які продукуються Т- і В-клітинами імунної системи організму в разі введення антигену призводить до пригнічення реплікації ВПЛ та гальмування неконтрольованої проліферації пухлинного клітинного пулу. В окремих повідомленнях вказується про достатньо високу клінічну ефективність цієї вакцини при генітальних кондиломах. Водночас виявлено і низьку імуногенність цієї вакцини, що було зумовлено відсутністю презентації вірусних епітопів у асоціації з молекулами великого комплексу гістосумісництва, при поєднанні яких відбувається розпізнавання антигену [90, 104, 146].

Останніми роками на фармацевтичному ринку України з'явився новий противірусний препарат для системного (внутрішньовенного) застосування — «Панавір». Препарат є рослинним біологічно активним полісахаридом класу гексонових глікозидів. Він належить до противірусних препаратів, які діють на ДНК- і РНК-віруси.

Згідно з інструкцією, показаннями до застосування «Панавіру» є герпесвірусні, цитомегаловірусні та папіломавірусні інфекції. Противірусна дія препарату полягає в тому, що він підвищує неспецифічну резистентність організму до різних інфекцій, сприяє індукції інтерферону і гальмуванню реплікації вірусів у інфікованих клітинах. Описано доволі високу терапевтичну ефективність препарату «Панавір» при рецидивуючому генітальному герпесі та гострокінцевих кондиломах, асоційованих з ПВІ [8, 26].

Зазначене вище свідчить, що більшість сучасних методів лікування пацієнтів з ПВІ генітальної локалізації спрямована на видалення первинного вогнища і морфологічних маркерів інфекції, зокрема конділом та дисплазії багатошарового плаского епітелію. Місцеві терапевтичні заходи не зупиняють експресію вірусу в прилеглих тканинах, а також не дають змоги досягти елімінації латентної вірусної інфекції.

Перспективні напрями дослідження проблеми генітальної папіломавірусної інфекції

Аналіз огляду літератури вказує, що патогенез генітальної ПВІ недостатньо з'ясований. Зокрема, не визначено механізмів довготривалого рецидивуючого перебігу ПВІ, а також головних чинників, які сприяють формуванню імунодефіцитних станів в організмі людей, інфікованих ВПЛ. Не до кінця розкрито вплив перебігу ПВІ на систему інтерферону, клітинного і гуморального імунітету. Недостатньо вивчено також питання прогресування розвитку генітальних папіломавірусних уражень.

Подальше поглиблене дослідження поширеності і спектра клінічних виявів генітальної ПВІ, а також патогенетичних механізмів довготривалої персистенції ВПЛ в організмі сприятиме розробленню удосконалених комбінованих підходів до лікування цієї інфекції, в тому числі з залученням у терапевтичні схеми нових противірусних засобів. Крім того, подальшого удосконалення потребують терапевтичні та профілактичні заходи, спрямовані на запобігання клінічним рецидивам та поширенню генітальної ПВІ, а також на зменшення частоти виникнення злоякісних неоплазій генітальної локалізації, асоційованих з ВПЛ.

Для досягнення поставленої мети потрібно:

1. Провести дослідження рівня захворюваності на генітальну ПВІ серед контингенту хворих із різними запальними процесами сечостатевого каналу, які проходять обстеження і лікування в державних дерматовенерологічних закладах Києва, зокрема з урахуванням віку і статі пацієнтів та тривалості перебігу інфекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем.— М.: Медицинская книга, 2004.— 424 с.
2. Айзатулов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек.— К., 2003.— 128 с.
3. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2008.— 400 с.
4. Бахметьева Т.В. Колломак в лечении остроконечных кондилом // Вестн. дерматол. и венерол.— 2003.— № 3.— С. 52—53.
5. Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей.— М.: Медицинская наука; Н. Новгород, 1999.— 16 с.
6. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция: Пособие для врачей.— М.: Медицина, 2003.— 38 с.
7. Буганов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. Принципы лечения папилломавирусной инфекции // Вопр. гинекол., акуш. и перенатол.— 2004.— Т. 3, № 4.— С. 70—75.

2. Дослідити особливості клінічного перебігу генітальної ПВІ з урахуванням локалізації й типів конділоматозних уражень, а також їхньої тривалості.

3. Визначити рівень та характер асоційованих мікст-інфекційних уражень сечостатевого каналу у хворих з генітальною ПВІ.

4. Оцінити рівень діагностичної інформативності цитоморфологічних методів у виявленні персистенції ПВІ при доброякісних типах конділоматозних уражень генітальної локалізації.

5. З використанням методу ПАР у біоптатах з різних типів генітальних конділом визначити специфічні послідовності ДНК в окремих типах вірусів папіломи людини, зокрема 6, 11, 18, 31, 33.

6. Дослідити ультраструктуру слизових оболонок і шкіри ділянок сечостатевих органів з клінічними виявами ПВІ та визначити ультраструктурні частки віріонів при різних типах конділоматозних уражень.

7. З'ясувати вплив перебігу генітальної ПВІ на показники неспецифічної противірусної резистентності організму, клітинного і гуморального імунітету, а також на цитокіновий профіль організму хворих.

8. З урахуванням результатів дослідження клінікоморфологічних та імунологічних особливостей перебігу генітальної ПВІ патогенетично обґрунтувати основні принципи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на підвищення ефективності терапії.

9. На підставі аналізу результатів комплексних клінічних, імунологічних і ультраструктурних досліджень розробити математичні моделі діагностування та прогнозування ефективності лікування пацієнтів з генітальними конділоматозними ураженнями, асоційованими з ПВІ.

10. Розробити удосконалену, патогенетично обґрунтовану тактику комбінованої терапії при генітальній ПВІ з урахуванням різних клінічних виявів та форм перебігу, що дасть змогу зменшити кількість рецидивів та злоякісної трансформації конділоматозних уражень.

З огляду на актуальність проблеми генітальної папіломи вірусної інфекції вирішення поставлених завдань матиме наукове та практичне значення.

8. Герасимчук Е.В. Опыт применения панавира при герпесвирусной и папилломавирусной инфекции // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 4.— С. 77—80.

9. Гончаров Я.А. Вирус папилломы людини та шкірний канцерогенез // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 2 (28)— С. 28—33.

10. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция.— М.: Медицинская книга, 2006.— 80 с.

11. Дмитриев Г.А., Кисилев В.И., Латыпова М.Ф. и др. Проблема ранней диагностики папилломавирусной инфекции // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 38—43.

12. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— М.: Медицинское информационное агентство, 2003.— С. 113—127.

13. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 2001.— № 1.— С. 51—55.

14. Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция: Методическое пособие.— Тверь, 2000.— 38 с.

15. Железнов Б.И. Опухоли женского полового тракта. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека.— М.: Медицина, 1993.— С. 198—263.
16. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпес-вирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна.— М.: МедиаСфера, 2007.— С. 448—513.
17. Киселева В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки.— М.: Медицина, 2003.— 42 с.
18. Ключарева С.В., Лялина Л.В., Данилов С.И., Кятквичене Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 2007.— № 4.— С. 66—70.
19. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.— СПб: Ольга, 2000.— 571 с.
20. Коколина В.Ф., Харбина Е.И., Карталишев А.В. Эффективность комбинированного лазерного воздействия и противовирусной терапии в комплексном лечении онкогенитальных кондилом у девочек // Рос. вестн. акушеров-гинекологов.— 2005.— № 5.— С. 49—51.
21. Кривошеев Б.Н., Криницица Ю.М. Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2001.— № 3.— С. 10—13.
22. Кубанов А.А. Современные методы диагностики вируса папилломы человека // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 1.— С. 26—35.
23. Кубанов А.А. Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека и молекулярные механизмы злокачественной трансформации инфицированных тканей // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 3.— С. 34—36.
24. Кубанов А.А. Характеристика интерферонового статуса у больных с папилломавирусной инфекцией // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 2.— С. 26—29.
25. Кузнецова Ю.Н. Особенности лечения остроконечных кондилом // Вестн. дерматол. и венерол.— 2004.— № 1.— С. 47—49.
26. Кузовкова Т.В., Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В. и др. Иммунотропная терапия рецидивирующего генитального герпеса // Клин. дерматол. и венерол.— 2005.— № 4.— С. 4—6.
27. Кулаков В.И. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Гинекология.— 2000.— № 1 (2).— С. 4—8.
28. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Практ. гинекол.— 1999.— Т. 1, № 2.— С. 24—29.
29. Лакатош В.П. Порівняльна оцінка деструктивних та консервативних методів лікування кондиломатозу геніталій / Матер. конф. мол. вчених «Актуальні питання акушерства та гінекології»: Тез. доп.— Вінниця, 1996.— С. 100—101.
30. Лакатош В.П. Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозування захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2001.— 24 с.
31. Мавров Г.И. Половое инфицирование вирусом папилломы человека от бессимптомного носительства до злокачественных опухолей // Журн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 2.— С. 14—17.
32. Мавров И.И. Половые болезни.— Харьков: Факт, 2002.— 788 с.
33. Манькин А.А., Завалишина Л.Э., Франк Г.А. и др. Идентификация типов вируса папилломы человека в биопсиях шейки матки и гортани методами гибридизации in situ и ПЦР // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.— 1999.— Т. 3, № 1.— С. 43—47.
34. Минкина Г.Н. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: Авторефер. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1999.— 23 с.
35. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса // Вопр. онкол.— 2000.— Т. 46 (3).— С. 340—343.
36. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение.— М.: Русский врач, 2004.— 36 с.
37. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс.— М.: Медицина, 2002.— С. 34—59.
38. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.— М.: Медпресс, 2000.— 432 с.
39. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции.— 2008.— № 1.— С. 18—21.
40. Рахматулина М.Р., Нечаева И.А. Клинические аспекты папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей // Вестн. дерматол. и венерол.— 2007.— № 6.— С. 45—47.
41. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки.— М.: Гэотар-Медицина, 2005.— 141 с.
42. Роговская С.И., Логинова Н.С., Файзулин Л.З., Сухих Г.Т. Препараты интерферона и интерфероногены в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией // Забол., передаваемые половым путем.— 1998.— № 5.— С. 27—30.
43. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевщикова А.Е., Костова М.И. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 6.— С. 48—51.
44. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция у женщин: клинические особенности (в помощь практическому врачу) // Проблемы репродукции.— 2006.— № 5.— С. 51—53.
45. Семенов Д.М. Клинико-патогенетические аспекты папилломавирусной инфекции в акушерско-гинекологической практике. Сборник научных трудов ВГМУ.— Витебск, 2004.— С. 43—45.
46. Семенов Д.М. Клиническая картина и эпидемиология папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь // Охрана материнства и детства.— 2006.— № 1 (7).— С. 98—104.
47. Семенов Д.М. Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки // Охрана материнства и детства.— 2006.— № 2 (8).— С. 98—106.
48. Семенов Д.М., Дмитраченко Т.И., Воробьев И.А., Занько С.Н. Частота папилломавирусной инфекции гениталий среди женщин фертильного возраста в Республике Беларусь // Медиц. новости.— Минск, 2006.— С. 17—20.
49. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика).— Беларусь: Витебский гос. мед. университет.— 2008.— 84 с.
50. Скрипкин Ю.К. Лечение генитальных бородавок (остроконечных кондилом) кондилином // Вестн. дерматол. и венерол.— 1996.— № 2.— С. 45—47.
51. Федорич П.В., Степаненко Р.Л., Федорич Л.Я. Лечение папилломавирусной генитальной инфекции препаратом «Панавир» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 4 (31).— С. 93—96.
52. Хангсвилд Х. Заболевания, передающиеся половым путем / Пер. с англ. под ред. А.А.Кубановой.— М.: Бином, 2006.— 295 с.

53. Чернишов П.В. Лікування та профілактика захворювань, спричинених папіломавірусами людини // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1 (12).— С. 71—72.
54. Четина Е.В., Шевлягин В.Я. Роль вірусів папіломи в індукції первинних опухолей человека // Вопросы вирусол.— 1989.— № 3.— С. 267—274.
55. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клини. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 22—25.
56. Agrawal N., Mane M., Chiriva-Internati M. Temporal acceleration of the human papillomavirus life cycle by adeno-associated virus (AAV) type 2 superinfection in natural host tissue // Virology.— 2002.— Vol. 297, N 2.— P. 203—210.
57. Altekruuse S.F., Lacey J.V. Jr., Brinton L.A. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2003.— Vol. 188, N 3.— P. 657—663.
58. Auborn K.J. Treatment of HPV-infection // Clin. Lab. Med.— 2000.— Vol. 20, N 2.— P. 407—421.
59. Autillo-Touati A., Joannes M. HPV typing by in situ hybridization on cervical cytologic smears with ASCUS // Acta. Cytol.— 1998.— Vol. 42, N 3.— P. 631—638.
60. Baer H., Allen S., Braun L. Knowledge of human papillomavirus infections among young adult men and woman: Implications for health education and research // J. Community health.— 2000.— Vol. 25, N 1.— P. 67—78.
61. Benedet J.L., Cabero-Roura L. Strategies for the modification of risk factors in gynecological cancers // Eur. J. Gynaecol. Oncol.— 2002.— Vol. 23, N 1.— P. 5—10.
62. Bergman A. Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acuminatum // Int. J. Gynaecol. Obstet.— 2005.— Vol. 49, N 2.— P. 171—174.
63. Bernard Y.U. The clinical importance of nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses // J. Clin. Virol.— 2005.— Vol. 2.— P. 1—6.
64. Bombeccari G.P., Pallotti F., Guzzi G., Spadali F. Diode Laser therapy for Heck's disease associated with HPV 13 infection // J. Eur. Acad. Dermat. Venerol.— 2009.— Vol. 23, N 4.— P. 197—198.
65. Bory J.P., Cucherousset J., Lorenzato M. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women // Int. J. Cancer.— 2002.— Vol. 102, N 5.— P. 519—525.
66. Brabin L. Interactions of the female hormonal environment, susceptibility to viral infections, and disease progression // AIDS Patient Care STDS.— 2002.— Vol. 16, N 5.— P. 211—221.
67. Brisson J., Morin C., Fortier M. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions // Am. J. Epidemiol.— 1994.— Vol. 140, N 8.— P. 700—710.
68. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 191.— P. 182.
69. Buffet A., Aunaud O., Roman P. et al. Laser-CC > 2 treatment of human papillomavirus (HPV) associated genital lesions: retrospective study on 106 patients relaps type analysis // Ann. Dermatol. Venerol.— 2002.— Vol. 129.— P. 22.
70. Burk R.D., Kelly P., Feldman J. et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factor // Sex. Transm. Dis.— 1997.— Vol. 23, N 4.— P. 333—341.
71. Castle P.E., Schiffman M., Gravitt P.E. et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol.— 2002.— Vol. 68, N 3.— P. 417—423.
72. Chan P.K., Chang A.R., Cheung J.L. Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types // J. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 185, N 1.— P. 28—35.
73. Chan P.K., Chang A.R., Tarn W.H. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls // J. Med. Virol.— 2002.— Vol. 67, N 4.— P. 583—588.
74. Chardonnet Y., Bejuithvolet F., Viac J. Squamous epithelia and human papillomavirus infection // Pathologie biologique.— 1992.— Vol. 40, N 3.— P. 247—256.
75. Chen M., Popescu N., Woodworth C. et al. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression // J. Virol.— 1994.— Vol. 68.— P. 1173—1178.
76. Christen N.D., Neil D., Reed C. Immunization with virus particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus // J. Virol.— 1996.— Vol. 10, N 2.— P. 960—965.
77. Coleman N., Birley H.D., Renton A.M. Immunological events in regressing genital warts // Am. J. Clin. Pathol.— 1994.— Vol. 102, N 6.— P. 768—774.
78. Coleman N., Greenfield I.M., Hare J. Characterization and functional analysis of the expression of intercellular adhesion molecule-1 in human papillomavirus-related disease of cervical keratinocytes // Am. J. Pathol.— 1993.— Vol. 143, N 2.— P. 355—367.
79. Dalal S., Gao Q., Androphy E., Band V. Mutational analysis of human papillomavirus type 16 E6 demonstrates that p53 degradation is necessary for immortalization of mammary epithelial cells // J. Virol.— 1996.— Vol. 70.— P. 683—688.
80. Davidson J., Marty J. Detecting premalignant cervical lesions: contribution of screening colposcopy to cytology // J. Repr. Med.— 2004.— Vol. 5.— P. 408—410.
81. Delius Hajio, Saegling Bettina, Bergmann Krister et al. The genomes of three of four novel HPV types, defined by differences of their L1 genes, show high conservation of the E7 gene and the URR // J. Med. Virol.— 2000.— Vol. 82, N 2.— P. 392—398.
82. Dillner J., Meijer C.J., von Krogh G., Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.— 2000.— Vol. 205.— P. 194—200.
83. Dillner L., Fredriksson A., Persson E. Antibodies against papillomavirus antigens in cervical secretions from condyloma patients // J. Clin. Microbiol.— 1993.— Vol. 31, N 2.— P. 192—197.
84. Dinsmore W., Jordan J. Omahony C. et al. Recombinate human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata // Int. J. Std.— 1997.— Vol. 8, N 10.— P. 622—628.
85. Dupuy C.C., Buzoni Gatel D., Touze A. et al. Cell mediated immunity induced in mice by HPV16 L1 virus-like particles // Microbiol. Pathogenesis.— 1997.— Vol. 22, N 4.— P. 219—225.
86. Eron L.J., Alder M., O'Rourke J. et al. Recurrences of condylomata acuminata following cryotherapy is not prevented by systemic administered interferon // Genitourin Med.— 1993.— Vol. 69.— P. 91—93.
87. Fauquet C.M., Maoy M.A., Maniloff J. et al. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses / 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.— Academic Press, 2005.— 1259 p.
88. Fox P.A., Tung M. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost consideration // Am. J. Clin. Dermatol.— 2005.— Vol. 6.— P. 365—381.
89. Francenschi S., Castellsague X., Dal Maso L. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in women // Br. J. Cancer.— 2002.— Vol. 86, N 5.— P. 705—711.
90. Galloway D.A. Papillomavirus vaccines in clinical trials // Lancet. Infect. Dis.— 2004.— Vol. 3, N 8.— P. 469—475.
91. Garzetti G.G., Ciavattini A., Butini L. Cervical dysplasia in HIV-seropositive women: role of human papillomavirus

infection and immune status // *Gynecol. Obstet. Invest.*— 1995.— Vol. 40, N 1.— P. 52—56.

92. *Gross G., Rogozinski T., Schofer H. et al.* Recombinant interferon-beta gel as adjuvant in the treatment of recurrent genital warts results of a placebo-controlled double-blind-study in 120 patient // *Dermatol.*— 1998.— Vol. 196, N 3.— P. 330—334.

93. *Hamidi A.E., Liu H., Zhang Y.* Archival cervical smears: a versatile resource for molecular investigations // *Cytopathology.*— 2002.— Vol. 13, N 5.— P. 291—299.

94. *Higgins G.D., Davy M., Roder D. et al.* Increases age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA // *Lancet.*— 1991.— Vol. 338.— P. 910—913.

95. *Horner M.* Interferon in anogenital infections with human papillomavirus // *Wien. Med. Wochenschr.*— 1993.— Vol. 143, N 16.— 17.— P. 464—468.

96. *Indinnimeo M., Cicchini C., Stavi A. et al.* Human papillomavirus infection and p53 nuclear overexpression in anal carcinoma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.*— 1999.— Vol. 18, N 1.— P. 47—52.

97. *Jenkins D.* Diagnosing human papillomaviruses: recent advances // *Curr. Opin. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 14, N 1.— P. 53—62.

98. *Kjaer S.K., Engholm G., Dahl C.* Case-control study of risk factors for cervical squamous-cell neoplasia in Denmark. Role of oral contraceptive use // *Cancer. Causes. Control.*— 1993.— Vol. 4, N 6.— P. 513—519.

99. *Krupp P., Bohm J.* 5-Fluorouracil topical treatment of in situ vulvar cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1987.— Vol. 151, N 6.— P. 702—706.

100. *Kucera E., Slutz G., Czervenska K.* Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2001.— Vol. 100, N 1.— P. 72—76.

101. *Lacey C.J., Gross G., Barrasso R.* European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of ano-genital warts // *Sex. Transm. Infect.*— 2000.— Vol. 76, N 3.— P. 162—168.

102. *Larsen J., Peters K., Petersen C.S.* Interferon alpha-2b treatment of symptomatic chronic vulvodynia associated with koilocytosis // *Acta. Derm. Venereol.*— 2003.— Vol. 73, N 5.— P. 385—387.

103. *Lehtinen M., Hibma M.H., Stellato G.* Human T helper cell epitopes overlap B cell and putative cytotoxic T cell epitopes in the E2 protein of human papillomavirus type 16 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1995.— Vol. 209, N 2.— P. 541—546.

104. *Lehtinen M., Diller J.* Preventive human papillomavirus vaccination // *Sex. Transm. Infect.*— 2002.— Vol. 78, N 1.— P. 4—6.

105. *Lenner P., DiUner J., Wiklund F.* Serum antibody responses against human papillomavirus in relation to tumour characteristics, response to treatment, and survival in carcinoma of the uterine cervix // *Cancer Immunol. Immunother.*— 1995.— Vol. 40, N 3.— P. 201—205.

106. *Lever M., Clavel C., Graesslin O.* Human papillomavirus typing in routine cervical smears. Results from a series of 3778 patients // *Gynecol. Obstet. Fertil.*— 2000.— Vol. 28, N 1.— P. 722—728.

107. *Lie A.K., Skjeldestad F.E., Hagen B.* Occurrence of human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia. A retrospective histopathological study of 317 cases treated by laser conization // *APMIS.*— 2005.— Vol. 103, N 10.— P. 693—698.

108. *Lipsey L.R., Northfelt D.W.* Anogenital neoplasia in patients with HIV infection // *Curr. Opin. Oncol.*— 2003.— Vol. 5, N 5.— P. 861—866.

109. *Madeleine M.M., Brumback B., Cushing-Haugen K.L.* Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study // *J. Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 186, N 1.— P. 1565—1574.

110. *Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M.* Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.*— 2001.— Vol. 10, N 3.— P. 171—177.

111. *Mays R.M., Zimet G.D., Winston Y.* Human papillomavirus, genital warts, Pap smears, and cervical cancer: knowledge and beliefs of adolescent and adult women // *Health Care Women.*— 2000.— Vol. 21, N 5.— P. 361—374.

112. *Mociulski R., Masson F.M., Brux J. et al.* Stiusu comparativa asupra identificacizii leziunilor cervical HPV-induse, realized in doua centre de depistate precoce a conserului genital // *Obstet. Ginecol.*— 1994.— Vol. 42, N 4.— P. 149—154.

113. *Monsonogo J.* Cancer du col, progesterone et HPV // *Gynecol. Obstet.*— 1993.— N 283.— P. 7.

114. *Moscicki A.B., Hunter S.D., Garland S.A.* A simple method for the propagation of cervical lymphocytes // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*— 1995.— Vol. 2, N 1.— P. 40—43.

115. *Muller M., Viscidi R.P., Ulken V.* Antibodies to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus (HPV) type 16 in patients with HPV-associated diseases and in the normal population // *J. Invest. Dermatol.*— 1995.— Vol. 104, N 1.— P. 138—141.

116. *Muller M.* Papillomavirus capsid binding and uptake by cells from different tissue and species // *J. Virol.*— 1995.— N 2.— P. 948—954.

117. *Munsing H.* Podophyllintherapie der condylomata acuminata. Anwendung Risiken-Alternativen // *Arch. Gynec.*— 1983.— Vol. 253, N 1.— P. 33—34.

118. *Nakagawa M., Stites D.P., Farhat S.* Cytotoxic T lymphocyte responses to E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16.— P. relationship to cervical intraepithelial neoplasia // *J. Infect. Dis.*— 1997.— Vol. 175, N 4.— P. 927—931.

119. *Nonnenmacher B., Breitenbach V., Villa L.* Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women // *Rev. Saude Publica.*— 2002.— Vol. 36, N 1.— P. 95—100.

120. *Paez C.G., Yaegashi N., Sato S., Yajima A.* Prevalence of serum IgG antibodies for the E7 and L2 proteins of human papillomavirus type 16 in cervical cancer patients and controls // *Tohoku. J. Exp. Med.*— 1993.— Vol. 170, N 2.— P. 113—121.

121. *Penna C., Fallani M., Gordigiani R.* Intralesional beta-interferon treatment of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection // *Tumori.*— 2004.— Vol. 80, N 2.— P. 146—150.

122. *Perez L.A.* Genital HPV: Links to Cervical Cancer, Treatment and Prevention // *Clinical. Lab. Sci.*— 2001.— Vol. 14, N 3.— P. 183—186.

123. *Peyton C.L., Gravitt P.E., Hunt W.C. et al.* Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // *J. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 183, N 11.— P. 1554—1564.

124. *Pollamem Raimo.* Human papillomavirus infection of the female lower genital tract and its pathobiologic correlates // *Acta Univ. Quluen.*— 1996.— N 376.— P. 1—67.

125. *Popescu N.C., DiPaolo J.A.* Preferential sites for viral integration on mammalian genome // *Cancer Genit. Cytogenet.*— 1989.— Vol. 42.— P. 157—171.

126. *Ratnam S., Franco E.L., Ferenczy A.* Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.*— 2000.— Vol. 9, N 9.— P. 945—951.

127. *Recio F.O., Sahai Srivastava B.L., Wong C.* The clinical value of digene hybrid capture HPV DNA testing in a referral-based population with abnormal pap smears // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*— 1998.— Vol. 19, N 3.— P. 203—208.

128. *Rental M.* Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant // *J. Clin. Microbiol.*— 2005.— Vol. 43.— P. 376—381.

129. *Reutner K., Tyring S., Trofatter K. et al.* Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of

external genitalwarts // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1998.— Vol. 42, N 4.— P. 789—794.

130. *Robison S.W., Dietrich C.S., Person D.A.* Ethnic differences in survival among Pacific Island patients diagnosed with cervical cancer // *Gynecol. Oncol.*— 2002.— Vol. 84, N 2.— P. 303—308.

131. *Sano T., Oyama T., Kashiwabara K. et al.* Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions // *Am. J. Pathol.*— 1998.— N 153.— P. 1741—1748.

132. *Schiffman M., Castle P.* Human papillomavirus: epidemiology and public health // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2003.— Vol. 127, N 8.— P. 930—934.

133. *Schwartz D.B., Greenberg M., Daoud Y. et al.* Genital condylomas in pregnancy: Use of trichloroacetic acid and laser therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1988.— Vol. 158, N 6.— P. 1407—1416.

134. *Sellors J.W., Jeronimo J.* Assessment of the cervix after acetic acid wash: inter-rater agreement using photographs // *Obstet. Gynecol.*— 2002.— Vol. 99, N 4.— P. 635—640.

135. *Serra H., Pista A., Figueireto P.* Cervix uteri lesions and human papillomavirus infection (HPV): detection and characterization of DNA/HPV using PCR (polymerase chain reaction) // *Acta. Med. Port.*— 2000.— Vol. 13, N 4.— P. 181—192.

136. *Shen C.Y., Ho M.S., Chang S.F.* High rate of concurrent genital infections with human cytomegalovirus and human papillomaviruses in cervical cancer patients // *J. Infect. Dis.*— 1993.— Vol. 168, N 2.— P. 449—452.

137. *Sherman M.E., Schiffman M., Cox J.T.* Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance / Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) // *J. Natl. Cancer. Inst.*— 2002.— Vol. 94, N 2.— P. 102—107.

138. *Shilitoe E., May M., Patel V. et al.* Genome-wide analysis of oral cancer-early result from the Cancer Genome Anatomy Project // *Org. Oncology.*— 2000.— Vol. 36, N 1.— P. 8—16.

139. *Smith Y.R., Haefliger H.K., Lieberman R.W., Quint E.H.* Comparison of microscopic lation and human papillomavirus DNA subtyping in vulvar lesions of premenarchal girls // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*— 2001.— Vol. 14, N 2.— P. 81—84.

140. *Stadler R.* Interferon in dermatology // *Dermatologic therapy.*— 1998.— Vol. 16, N 2.— P. 377—397.

141. *Stanley M.A.* Human papillomavirus and cervical carcinogenesis // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*— 2001.— Vol. 15, N 5.— P. 663—676.

142. *Steller M.A., Schiller J.T.* Human papillomavirus immunology and vaccine prospects // *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.*— 1996.— Vol. 21.— P. 145—148.

143. *Stockfleth E., Rowert J., Arndt R. et al.* Detection of human papillomavirus and response to topical 5 % imiquimod in case of stucco keratosis // *Br. J. Dermatol.*— 2000.— Vol. 143.— P. 846—850.

144. *Tong D., Kucera E., Stimpl M.* Detection of p53 polymorphism at codon 72 by PCR and allele-specific oligonucleotide hybridization on microtiter plates // *Clinical Chemistry.*— 2000.— Vol. 46, N 1.— P. 124—126.

145. *Turnbull J., Husak R., Treudler R. et al.* Regression of multiple viral warts in human immunodeficiency virus-infected patient treated by triple antiretroviral therapy // *Br. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 146, N 2.— P. 330.

146. *Varsani A., Williamson A., de Villiers D. et al.* Chimeric human papillomavirus type 16 neutralizing epitope for the L2 minor capsid protein of HPV-6 and HPV-166 // *J. Virol.*— 2003.— Vol. 77, N 15.— P. 8386—8393.

147. *Veress G., Konya J., Csiky-Meszaros T.* Human papillomavirus DNA and anti-HPV secretory IgA antibodies in cytologically normal cervical specimens // *J. Med. Virol.*— 1994.— Vol. 43, N 2.— P. 201—207.

148. *Vernon S.D., Holmes K.K., Reeves W.C.* Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Suppl. 1.— P. 121—124.

149. *Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R. et al.* Classification of papillomaviruses // *Virology.*— 2004.— Vol. 324, N 1.— P. 17—27.

150. *Walboomers J.M., Meijer C.J., Steenbergen R.D.* Human papillomavirus and the development of cervical cancer: concept of carcinogenesis // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*— 2000.— Vol. 144, N 35.— P. 1671—1674.

151. *Wang B., Wang B., Shao Y.* A primary clinical trial of genital warts treated with domestic highly purified podophyllotoxin // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*— 2004.— Vol. 16, N 2.— P. 122—125.

152. *Wentzensen N., Ridder R., Klaes R. et al.* Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions // *Oncogene.*— 2002.— Vol. 21, N 3.— P. 419—426.

153. *Wick M.J.* Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections // *Clin. Lab. Med.*— 2000.— Vol. 20, N 2.— P. 271—287.

154. *Womack S.D., Chizenjc Z., Blymenthal P. et al.* Evaluation of human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe // *Br. J. Obstet Gynecol.*— 2000.— Vol. 107, N 1.— P. 33—38.

155. *Woodman C.B., Collins S., Winter H. et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet.*— 2001.— Vol. 357, N 9271.— P. 1831—1836.

156. *Woodworth C.D., Mc.Mullin E., Iglesias M., Plowman G.D.* Interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha stimulate autocrine amphiregulin expression and proliferation of human papillomavirus-immortalized and carcinoma-derived cervical epithelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1995.— Vol. 92, N 7.— P. 2840—2844.

157. *Wright T.C., Lorincz A., Ferris D.G.* Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1998.— Vol. 178, N 5.— P. 962—966.

158. *Wu R., Sun S., Steinberg B.M.* Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // *Molecular Medicine.*— 2003.— Vol. 9, N 3/4.— P. 77—84.

ГЕНИТАЛЬНАЯ ПАПИЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Р.А. Степаненко

В статье представлены современные литературные данные о значительной распространенности генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) среди населения разных возрастных категорий различных стран. У лиц, инфицированных отдельными типами вируса папилломы человека (ВПЧ), существенно возрастает риск развития злокачественной генитальной патологии. Детально описаны особенности биологии семейства ВПЧ, а также патогенетические аспекты генитальной ПВИ. Рассмотрены особенности форм течения и клинических проявлений генитальной ПВИ. Приведен анализ эффективности существующих методов диагностики и лечения генитальной ПВИ.

**GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION:
CURRENT STATE OF PROBLEM AND PROSPECTS OF ITS SOLUTION****R.L. Stepanenko**

Modern literary data of the prevalence of genital papillomavirus infection (HPVI) among the population of the different age group and different countries presented in this article. Emphasize, that people, infected by some types of papillomavirus (HPV) have height risk of transformation to genital cancer. Biology and pathogenetic aspects of the genital papillomavirus infection (HPVI) are elaborated. Peculiarities of the clinical course of the genital papillomavirus infection (HPVI) are elaborated. Analysis of the efficiency of the existing methods of the HPVI diagnostics and treatment is carried out. Series of scientific and practical aims discussed.

УДК 616.98:579.88-022.7]-036.87-07-08-031.81-036.1

ДЕЯКІ ПИТАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПРИ КОМБІНОВАНИХ УРАЖЕННЯХ СЕЧОСТАТЕВОГО КАНАЛУ В ЖІНОК

О.Ю. Туркевич, О.О. Сизон

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: трихомоніаз, бактеріальний вагіноз, *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Trichomonas hominis*, рід *Trichomonas*, види *Trichomonas*, алгоритм діагностики, ІФА, ПЛР, імунофлуоресценція, мікроскопія, імунний статус, секнідазол, інтерферон, біоценоз, рівень рН.

За даними ВООЗ, найчастіше збудниками сечостатевих інфекцій є *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans* [7, 12]. У вітчизняній та зарубіжній літературі дані щодо поширення уrogenітальних інфекцій суперечливі [2, 13, 15]. Крім того, залишаються нез'ясованими питання етіопатогенезу і клінічної картини вірусної та бактеріальної асоціації.

Питання сечостатевого трихомоніазу, збудником якого є *Trichomonas vaginalis*, та бактеріального вагінозу залишаються одними з найдискутабельніших в колах спеціалістів, що займаються вивченням захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Одні вважають, що трихомоніаз є однією з головних причин формування хронічних запалень сечостатевого каналу [7, 12, 13, 15], інші ж розцінюють *Trichomonas vaginalis* як сапрофітну флору. Бактеріальний вагіноз (БВ) — найчастіша причина патологічних виділень — може виникнути у жінки в будь-який період життя, буває як пов'язаний зі статевим життям, так і ні, хоча статеві партнери не інфікуються. Об'єктивно кажучи, бактеріальний вагіноз не є захворюванням, що передається статевим шляхом, доцільніше його розглядати як дисбіоз піхви. В нормі мікрофлора піхви представлена, головним чином, лактобацилами, паличками Додерляйна, які створюють несприятливі умови для розмноження патогенних мікроорганізмів. При БВ кількість лактобацил різко зменшується, їх заміщують анаеробні мікроорганізми: гарднерели, мобілюнкус, бактероїди, пептострептококи та ін.

Як свідчать статистичні дані останніх років, рівні захворюваності на бактеріальний вагіноз та сечостатевий трихомоніаз в Україні є стабільно високими [2, 4, 5]. Занепокоєння викликає значна частота трихомоніазу в жінок. Вітчизняні автори вказують на виявлення трихомонад у 30 % жінок, що звертаються до лікарів-дерматовенерологів і гінекологів в зв'язку з гострим або хронічним запаленням сечостатевих органів [3, 10].

Можливість поглинання трихомонадами низки патогенних мікроорганізмів (танк-ефект), зокрема хламідій, гонококів та інших, ускладнює виявлення цих інфекційних агентів [5, 6, 10].

Важливим чинником, який також створює умови для поширення трихомоніазу, є зниження чутли-

вості трихомонад до певних етіотропних препаратів. Протягом останніх 30 років чутливість трихомонад до етіотропних препаратів загальної дії — похідних нітроїмідазолу (метронідазол, тинідазол, орнідазол) знизилася в десятки разів [5, 9, 11, 17]. Однією з важливих причин рецидиву сечостатевих інфекцій є нераціональне використання препаратів для комплексного лікування [17] та, на нашу думку, недостатня увага до застосування методів місцевої терапії, спрямованої на усунення патогенетичних причин розвитку хвороби.

Тактика лікування хворих на бактеріальний вагіноз та сечостатевий трихомоніаз має забезпечувати повне етіологічне вилікування та запобігати ускладненню і рецидивам хвороби. Підвищення ефективності терапії трихомоніазу потребує розроблення нових і удосконалених методів, зокрема шляхом комплексного застосування препаратів системної та місцевої дії.

Більшість методів діагностики цих хвороб не відповідає повною мірою вимогам сучасної медицини. Це пов'язано з біологічними особливостями окремих збудників, що обмежує застосування комплексу бактеріологічних та імунологічних методів та ставить перед дослідниками завдання розробляти нові, ефективніші діагностики.

Важливими питаннями, які потребують поглибленого вивчення, є стан піхвового середовища і склад піхвової мікрофлори, а також дослідження комплексу чинників, які впливають на виникнення бактеріального вагінозу та формування колонізаційної резистентності піхви при запаленні трихомонадної етіології [6, 10, 13].

На думку більшості авторів, у розвитку рецидивів уrogenітальних інфекцій надзвичайно важливе місце належить насамперед складним взаємозв'язкам і взаємовпливу макро- і мікроорганізму [3, 5, 6, 11]. Особливості структури мікроорганізмів, метаболічних процесів, форм паразитування визначають їхню реактогенність. Це зумовлює недостатню імунологічну відповідь з боку макроорганізму і розвиток різних видів мімікрії з тривалим інфікуванням організму, створюючи умови для хронізації процесу з проліферативними і прогресуючими деструктивними явищами та дисплазією епітелію, лікування яких тільки системними препаратами не дає очікуваних результатів [5].

Водночас унаслідок мінливості біологічних особливостей збудника та імунологічної реактивності організму людини типова клінічна картина ЗПСШ останнім часом у деяких випадках зазнала змін (патоморфоз). Це ускладнює вчасне та достовірне діагностування, а також методологічні підходи до тактики лікування пацієнтів зі змішаними урогенітальними інфекціями [1, 2, 5, 8—10, 14, 16, 17].

Таким чином, постає питання подальшого вивчення особливостей патогенезу і клінічного перебігу бактеріального вагінозу та мікст-трихомонадної інфекції у жінок, а також розроблення нових алгоритмів та методів діагностики і вдосконалених патогенетично обґрунтованих схем лікування.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь хворі з вираженими симптомами трихомоніази, з малосимптомним хронічним перебігом трихомоніази та бактеріальним вагінозом, пацієнтки лише з бактеріальним вагінозом та здорові жінки. Було проведено такі обстеження: мікроскопію (wet-mount, світлова із забарвленням за Романовським — Гімзою, метиленовим синім, PAP, імунофлуоресцентна), ІФА-діагностику на наявність IgG та IgM, ПЛР.

Результати та їхнє обговорення

Для виявлення етіологічних чинників запалення сечостатевого каналу використовували методики, рекомендовані в посібниках «Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом» (Харків, 2000) та «Определитель бактерий Берджи» (С.М. Мур, 1997).

Комплексне обстеження хворих дало змогу виявити у 67 % випадків трихомоніаз, у 41 % — уреоплазмоз, у 75 % — мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом, у 13 % — урогенітальний кандидоз. Моноінфекцію встановлено тільки в 11 % пацієнтів.

Клінічні вияви рецидивів урогенітальних інфекцій не мали патогномонічних ознак і носили малочасноасимптомний характер. Рецидиви характеризувалися багатогнищевістю ураження, поєднанням двох і більше етіологічних чинників, резидуальними явищами, високою торпідністю до терапії. У хворих з рецидивами трихомонадну інфекцію виявлено у 25 % випадків. Трихомонадна та уреоплазмозна інфекції поєднувалися у 7 % обстежених.

У 100 % хворих з рецидивами урогенітальної інфекції діагностовано ураження цервікального каналу, 49 % — сечівника, у 16 % — бартолінієвих залоз, у 31 % — придатків матки.

Основними скаргами жінок з рецидивами урогенітальної інфекції були такі: виділення (слизового в 30 %, слизовогнійного характеру в 57 % і гнійного — в 14 %), свербіж шкіри і слизових оболонок статевих органів — 23 %, відчуття печіння — 12 %, неприємний запах виділень зі статевих органів — 25 %, дизурічні розлади — 7 %. Анамнестичні дані свідчать, що всі пацієнтки страждали від гінекологічних хвороб і неодноразово лікувалися у гінеколога.

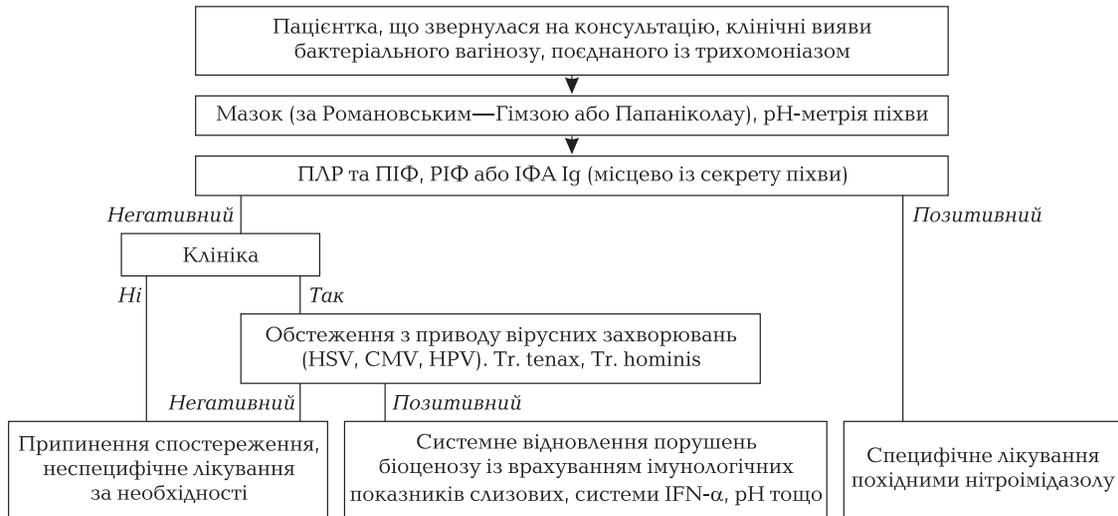
Позитивні результати було отримано в 71 % пацієнтів під час мікроскопії нативного препарату, у 85 % — після забарвлення за Романовським—Гімзою, у 86 % — після забарвлення за Папаніколау (PAP) (але ця методика дуже трудомістка та потребує значно більше часу, ніж дослідження за Романовським—Гімзою) та у 42 % — після забарвлення препарату метиленовим синім. Імунофлуоресцентний метод дав змогу встановити трихомоніаз у 85 %, а ПЛР — у 32 % хворих. Тому ми вважаємо, що основними методами виявлення трихомоніази, які мають використовувати практичні лікарі, є світлова і імунофлуоресцентна мікроскопія. На нашу думку, сироваткові імуноглобуліни до *Trichomonas vaginalis* не є показником, на підставі якого можна беззаперечно встановлювати діагноз. Також доцільно визначати рН, оскільки ми зауважили суттєві зміни в кислотності піхви у більшості (95 %) жінок із трихомонадною інфекцією та у 98 % пацієнток з бактеріальним вагінозом. Однією з важливих причин рецидиву урогенітальної інфекції може бути стан імунного статусу макроорганізму, оскільки в абсолютної більшості обстежених із хронічним перебігом хвороби були позитивними лабораторні показники у вигляді високих титрів IgG, що свідчить про вірусні захворювання герпетичної групи та папіломавірусної інфекції в анамнезі. Встановлено відхилення від норми різних показників клітинного імунітету, зокрема статистично вірогідна зміна співвідношення CD4/CD8 як наслідок тривалого хронічного запалення вірусного або інфекційного походження.

З урахуванням даних обстеження та клінічної картини було виділено такі групи. Група пацієнток, що приймали похідні імідазолу: метронідазол 0,5 г 2 рази на добу протягом 10 днів; секнідазол 2,0 г 1 раз на добу протягом 5 днів; хворі, що не вживали похідних імідазолу, та пацієнтки, в яких похідні імідазолу у вигляді монотерапії не дали результату.

Окрім того, у разі виражених явищ бактеріального вагінозу й відповідної мікроскопічної картини в мазках та підтверджених лабораторно змін імунного статусу внаслідок інфікування вірусами герпетичної групи і папіломавірусом людини призначали препарати інтерферону, а саме, генферон у свічках по 1 млн ОД протягом 10 днів або еберон- α (інтерферон- $\alpha 2b$) в ін'єкціях по 3 млн ОД 10 ін'єкцій через день.

Ті чи інші препарати призначали, зважаючи на дані лабораторного обстеження та клінічної картини, а саме: I група — картина гострого трихомоніази — метронідазол згідно з описаною вище схемою, II група — картина гострого трихомоніази — секнідазол 2,0 г 1 раз на добу протягом 3 днів, III група — картина хронічного трихомоніази та бактеріального вагінозу — секнідазол 2,0 г 1 раз на добу протягом 5 днів та гель для місцевого застосування Intim-Aid протягом 30 днів 2 рази на добу, що забезпечував створення рН належного рівня.

Окрему групу становили пацієнтки з вираженим бактеріальним вагінозом та змінами імунного статусу внаслідок вірусних уражень і виявленими в мазках збудниками роду *Trichomonas*. Лікарі-цитологі



Пропонований алгоритм діагностики

логи не підтверджували їхньої належності до виду *Trichomonas vaginalis*, а схилилися до того, що це може бути *Trichomonas tenax* або *Trichomonas hominis*, хоча всі три види мають так званий танк-ефект. Паразиткування останніх двох характерніше для інших органів та систем, але, на нашу думку, яка базується на досвіді власних спостережень, даних лікування та лабораторних результатах, зокрема висновку цитологів, за певних умов (оральний та анальний статеві контакти, гормональні зсуви в жінок преклімактеричного та клімактеричного віку, тривалий бактеріальний вагіноз, неспецифічні запальні захворювання сечостатевого каналу) ці збудники можуть паразитувати в статевих органах жінок, зокрема і з самостійними гострими клінічними розладами, та призводити до хронічного бактеріального вагінозу. Як свідчить анамнез, усіх пацієнток уже лікували різними засобами, в тому числі й похідними імідазолу. Ми розділили їх на дві групи і призначили в одній — генферон по 1 млн ОД у свічках протягом 10 днів, а в другій — еберон-α (інтерферон-α2b) ін'єкційно по 3 млн ОД 10 ін'єкцій через день. Окрім того, хворі вживали препарати для нормалізації біоценозу слизових оболонок піхви і травного каналу та рН (гель Intim-Aid 2 рази/добу протягом 2—3 міс). У групі пацієнток, яких лікували генфероном, досягнуто результату з першого разу в 70 % випадків, а в групі хворих, котрим призначили еберон-α, — в 100 %. Очевидно, що в разі лікування більшої кількості пацієнтів результативність буде дещо нижча, але однозначно можна сказати: використання еберону-α у схемах лікування при хронічному трихомоніазі з вірусним навантаженням є доцільним і високоефективним. Після лікування та контролю абсолютна більшість пацієнток одужала, але слід враховувати, що без усунення першопричини проблеми (скажімо, у хворих із клімактеричними змінами це призначення гормонозамісної терапії) неможливо унеможливити від повторних виявів хвороби.

Після лікування у першій групі позитивний результат (після двох лабораторних обстежень) був

тільки у 42 % пацієнток, у другій групі — у 50 %, що теж не є достатнім. У третій групі позитивного результату досягнуто в 72 % випадків.

Усі групи формували з урахуванням принципів рандомізації. Кількісний склад давав змогу визначити статистичну вірогідність (> 9). Усі пацієнтки були поінформовані про рекомендовані фірмами-виробниками схеми лікування та причини певних видозмін їх, а також про всі можливі ускладнення та побічні дії.

Висновки

Результати цитоморфології, ІФА та ПЛАР є об'єктивнішими та інформативнішими за клінічні дані під час встановлення діагнозу ЗПСШ, зокрема при хронічному трихомоніазі й бактеріальному вагінозі.

Дані цитоморфології при хронічному перебігу трихомонадної інфекції інформативніші за ІФА з сироватки крові, оскільки рівень IgG до *Trichomonas vaginalis* не є критерієм тяжкості перебігу хвороби, так як і негативний результат ПЛАР до *Trichomonas vaginalis*.

Є сенс визначити стан імунного захисту організму пацієнтів насамперед з урахуванням анамнестичних даних.

При монотрихомонадній інфекції добрий результат дає призначення секнідазолу по 2,0 г 1 раз/добу протягом 5 днів. У випадках трихомонадної інфекції, поєднаної з іншими неспецифічними збудниками, а також деякими специфічними, в схеми лікування доцільно вводити антибіотики широкого спектра дії. Це стосується і бактеріального вагінозу. Обов'язковим є поєднання будь-якої з описаних вище схем із засобами нормалізації біоценозу як місцевої, так і загальної дії, та місцевими препаратами, що нормалізують рН піхви. Причому є сенс призначити їх на довший час ніж медикаментозну терапію.

У випадках вірусної персистенції, коли через силу впливу хронічної вірусної інфекції герпетичного і особливо папіломавірусного походження на стан імунної системи, добрий результат дає попереднє призначення α2b-інтерферонів, зокрема еберону-α.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Базарнова М.А., Морозова В.Т. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Клиническая биохимия. Ч. 3.— К.: Вища школа, 1990.— 319 с.
2. Борис Ю.Б. Хронічні інфекційні запальні захворювання чоловічих статевих органів (імуніопатогенез, діагностика, лікування): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К.: Ін-т урології та нефрології АМН України, 2001.
3. Головкин А. В. Комплексна терапія хворих на трихомоніаз етіотропними препаратами з корекцією всмоктування у поєднанні з місцевими лікарськими формами (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2001.
4. Гречанська Л.В. Клініко-епідеміологічна характеристика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, у ВІЛ-інфікованих: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Харків, 2006.
5. Дюгюн А.Д. Комплексно-диференційована терапія і диспансеризація хворих з рецидивами урогенітальних інфекцій (хламідіоз, трихомоніаз, уреоплазмоз, кандидоз, бактеріальний вагіноз): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2003.
6. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. Молочкова В.А., Иванова О.И., Чеботарева В.В.— М.: Медицина, 2006.— 632 с.
7. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Фегорич П.В., Скляр С.І. Шкірні та венеричні хвороби: Навчальний посібник.— Нова книга, 2006.— 424 с.
8. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник.— М.: Медицина, 1987.— 368 с.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной.— М.: Литтерра, 2005.— 882 с.
10. Романкова О.І. Діагностика і лікування сечостатевого трихомоніазу в жінок з урахуванням показників стану піхвового середовища та клінічного перебігу захворювання: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2005.
11. Сенчук Л.О. Комплексна терапія хронічних форм урогенітального хламідіозу з урахуванням порушень біохімічного гомеостазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 2 (25).— С. 111.
12. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Руководство для врача. Т. 2.— М: Медицина, 2005.— 544 с.
13. Bowden F., Garned G. Trichomonas vaginalis epidemiology parameterising and analysing a model of treatment inventions // Sex. Transm. Infect.— 2000.— Vol. 76.— P. 248—256.
14. Huppert J.S., Batteiger B.E., Braslins P. et al. Use of an immunochromatographic assay for rapid detection of Trichomonas vaginalis in vaginal specimens // J. Clin. Microbiol.— 2005.— N 43 (2).— P. 684—687.
15. Kucinskient V., Sutaite I., Valiukevicius S. et al. Prevalence and risk factors of genital Chlamydia trachomatis // Medicina (Kaunas).— 2006.— Vol. 42, N 10.— P. 885—894.
16. Patel S.R., Wiese W., Patel S.C. et al. Systematic review of diagnostic tests for vaginal trichomoniasis // Inf. Dis. in Obst. and Gynecol.— 2000.— N 8 (5—6).— P. 248—257.
17. Riggs M.A., Klebanoff M.A. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis // Clin. Obst. and Gynecol.— 2004.— N 47 (4).— P. 796—807.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ МОЧЕПОЛОВОГО КАНАЛА У ЖЕНЩИН

А.Ю. Туркевич, О.О. Сызон

Изучены особенности патогенеза и клинического течения бактериального вагиноза и микст-трихомонадной инфекции у женщин. Есть смысл определять состояние иммунной защиты организма пациентов прежде всего с учетом анамнестических данных. Важным является применение у женщин методов местной терапии, в первую очередь с целью восстановления биоценоза влагалища и адекватного уровня pH, наряду с этиотропным лечением и препаратами системного влияния на восстановление разных составляющих гомеостаза. Для лечения указанных заболеваний целесообразно использовать в зависимости от данных клиники и лабораторной диагностики секнидазол на протяжении 5 дней, средства нормализации pH влагалища минимум 60—90 дней.

SOME QUESTIONS OF COMPLEX DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF MIX CHARACTER INJURIES OF THE UROGENITAL TRACT IN FEMALE PATIENTS

O.Yu. Turkevych, O.O. Syzon

Features of pathogenesis and clinical course of the bacterial vaginosis and trichomonade infection in women were studied. It's important to analyze the immune protection of organism taking into account anamnesis and use for the treatment local therapy first of all for renovation of biosenosis of vagina and adequate level of pH, next to etiotropic treatment. Secnidazole and topical remedies for normalizing of biocenosis and pH level gives us good result. In some cases, described in the article, interferon-alfa is necessary to use in the treatment.

УДК 618.15 + 618.164 + 616.643]-002-022.7:615.33

КЛАРИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ

Н.Н. Луценко, П.В. Козлов

Российский государственный медицинский университет, Москва

Ключевые слова: уrogenитальные микст-инфекции, эффективное лечение, кларитромицин.

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. Уrogenитальные 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 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 мочеполовом канале, лежат его микст-формы. Так, при обследовании 212 больных с трубно-перитонеальной формой бесплодия диагностировали уrogenитальный хламидиоз у 49,5 % женщин, а при изучении микробиоценоза цервикального канала у 77,1 % пациенток, кроме хламидий, были обнаружены энтерококки, кишечная палочка, уреоплазмы, гарднереллы [6].

Другие авторы отмечают, что при обследовании пациенток с трубным бесплодием у 48 % обнаружены хламидии, из них в 44 % случаев было сочетание с другими инфекционными агентами: с микоплазмами — 13,4 %, кишечной палочкой — 8 %, *Candida albicans* — 6 %, с различными видами стафилококков — 9,3 % и стрептококков — 7,3 % [7].

Поражению уrogenитальными микст-инфекциями способствуют оральные и внутриматочные контрацептивы, антибиотики, кортикостероидные гормоны, оперативные вмешательства на мочеполовых органах.

Этиология и патогенез

Уrogenитальная 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 представляют такие *внутриклеточные возбудители*, 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;
- атипичные или бессимптомно протекающие формы;
- 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, не способны сами производить энергию и живут за счет энергии клетки хозяина, которую инфицировали. Жизнедеятельность хламидий осуществляется благодаря двум стадиям жизненного цикла: инфекционным внеклеточным формам и неинфекционным внутриклеточным. 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 составляет 48—72 часа.

Микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasmataceae*. Это семейство разделяют на два рода — род *Mycoplasma*, включающий около ста видов (например, *M. hominis*, *M. genitalium*) и род *Ureplasma*, в котором насчитывается три вида (например, *U. urealyticum*). Проявление патогенного действия микоплазм на организм человека связано с биологическими свойствами: малые размеры, отсутствие клеточной стенки и сходство строения клеточной мембраны с мембранами клеток организма-хозяина, что обуславливает их внедрение в мембрану клеток организма и делает их более защищенными от воздействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета. Такими специфическими особенностями можно объяснить своеобразие этой инфекции, протекающей преимущественно латентно, бессимптомно.

Уrogenитальные инфекции имеют высокую контагиозность. Так, хламидии выявляются у 80 % женщин, бывших половыми партнерами инфици-

рованных хламидиями мужчин. Больные без выраженных симптомов болезни представляют особую эпидемиологическую опасность. Инкубационный период при хламидиозе составляет 2—3 нед, а при микоплазмозах от 3 до 5 нед. Основные пути передачи инфекции — половой, контактно-бытовой (изредка), вертикальный.

Наряду с острой инфекцией возможен хронический процесс. 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 широко: 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 отверстия канала шейки матки образуются эрозии, а из канала вытекают слизисто-гнойные выделения. Нередко в области зева видны 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, беспокоят 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 и выявляются только гинекологом при обследовании в связи с бесплодием. Иногда беспокоят боль внизу живота, выделения из влагалища, нарушения менструального цикла, дизурические явления. При остром сальпингите температура тела повышается до 38—39° С, нарушается общее состояние, повышается СОЭ, лейкоцитоз.

Пельвеоперитонит — встречается при восходящей инфекции довольно часто. Может протекать субклинически и остро, с резкой болью, вначале локализующейся внизу живота, напряжением

брюшной стенки, повышением температуры тела. Острый пельвеоперитонит может быть спровоцирован медицинским абортom, родами, оперативными вмешательствами, обострившими латентную урогенитальную инфекцию.

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, метод изоляции возбудителя на клеточных культурах.

При выявлении хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной инфекций 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 в дальнейшем материал можно обрабатывать 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 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 имеют обнаружение специфических антител иммуноглобулинов класса М либо четырехкратное нарастание титров иммуноглобулинов класса G в динамике через 2 нед. При интерпретации полученных данных 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 мочевого канала является изоляция возбудителя в культуре клеток, обработанных антимаболизмами. За рубежом в большинстве лабораторий используют культуру клеток МакКоя, обработанных циклогексимином. Через 48—60 ч клетки фиксируют и окрашивают иммунофлюоресцентным методом или как-либо другим. Достоинствами иммунофлюоресцентного метода является 100 % специфичность и чувствительность. Однако широкому применению препятствует сложность, относительная дороговизна, возможность получения результатов не ранее, чем через 72 ч.

Имуноферментный анализ основан на выявлении родоспецифического липополисахарида. Чувствительность составляет 80—95 %, специфичность — 90 %. Преимущество — возможность использования для скринингового обследования.

Молекулярно-биологические методы, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР), основаны на выявлении ДНК возбудителей в образцах путем гибридизации. Чувствительность и специфичность ПЦР высока (80—100 %). Особенности метода является необходимость специального оборудования. Такие лаборатории требуют строгой сертификации.

Для правильной постановки диагноза и контроля излеченности необходимо сочетать разные методы лабораторной диагностики.

Лечение

Лечение больных с урогенитальными сочетанными инфекциями — сложная и трудная задача. Моноинфекция встречается достаточно редко, очень часто она усугубляется ассоциацией с другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

Результаты клинического наблюдения 203 женщин, страдавших воспалительными заболеваниями мочеполового канала и бесплодием, подтвердили высокую частоту смешанных инфекций в генезе бесплодия. Авторы обнаружили урогенитальный хламидиоз у 29,5 % обследованных. Хламидиоз у женщин как моноинфекция встречался в 2,5 % случаев, а в сочетании с гарднереллезом — в 88,3 %, причем из 98 обнаруженных случаев гарднереллеза микст-формы с 2 или 3 инфекциями (микоплазмы, уреоплазмы и др.) составляли 61,3 % [2].

Отмечены также 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 больных с ассоциированными инфекциями.

Внутриклеточные возбудители обладают высоким тропизмом к эпителиальным клеткам в очагах поражения и персистируют в особых мембраноограниченных зонах эпителия, что является предпосылкой для переживания возбудителями 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.

Терапия предусматривает включение в комплекс терапевтических средств иммуномодулятора (тималин, диафенилсульфон), антибиотика и препарата для предотвращения развития кандидозных поражений. Сегодня предпочтение отдают антибиотикам, способным к внутриклеточной кумуляции (тетрациклины, фторхинолоны, макролиды).

Остановимся подробнее на группе макролидов, так как они относятся к наиболее безопасным антибиотикам. Они характеризуются небольшим количеством побочных эффектов и хорошей переносимостью.

Спектр действия макролидов:

- грамположительные бактерии;
- грамотрицательные бактерии, кроме энтеробактерий;
- внутриклеточные патогенные микроорганизмы (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*).

Из группы макролидов внимание привлекает кларитромицин («Фромилид») — полусинтетический кислотоустойчивый антибиотик. Следует подчеркнуть, что фармакологической особенностью макролидов, в том числе и кларитромицина, является их способность преодолевать клеточные мембраны и накапливаться в клетках макроорганизма, в частности и в иммунокомпетентных клетках. Высокую клиническую эффективность кларитромицина («Фромилида») связывают с его противостаптительным 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 препарат антибиотиком иммуномодулирующего воздействия на организм человека.

Если, например, взять два антибиотика одной группы — 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 изучалась 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 (92 %). Кроме того, из 116 пациентов, страдавших уретритом, вызванным уреоплазмой, излечение было достигнуто у 99 (85 %).

Е. Calzolari и соавторы сообщили о результатах лечения кларитромицином при эндоцервиците и эндоуретрите у больных с внутриклеточными инфекциями. У 51 (100 %) пациента результаты ИФА были отрицательными 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 % больных.

Таким образом, кларитромицин («Фромилид») является эффективным средством в борьбе с ассоциированной урогенитальной инфекцией, позволяющим добиться успеха в лечении больных.

Дальнейшая работа по использованию кларитромицина может способствовать существенному сдвигу в решении проблемы лечения при урогенитальной микст-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Делекторский В.В., Яшкова Г.Н., Мазурчук С.А. Хламидиоз. Бактериальный вагиноз (Клиника-диагностика-лечение).— М., 1995.— 30 с.
2. Залесский М.Г., Крылова М.П., Сергеева С.М. и др. Полимерная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний: Сб. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф.— М., 1998.— С. 36.
3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.— М., 1995.— С. 174—178.
4. Ковалев В.М., Кривенко З.Ф., Иванова И.П. // Акт. пробл. науч. и практ. дерматол. и венерол.— 1994.— № 5.— С. 66.
5. Мавров И.И., Шатилов А.В. // Вестн. дерматол. и венерол.— 1994.— № 4.— С. 15—18.
6. Мегвегов Б.И., Астахова Т.В., Лысенко С.В. и др. Роль хламидийной инфекции в генезе трубно-перитонеального бесплодия у женщин // Акуш. и гинекол.— 1993.— № 5.— С. 36—39.
7. Ромашенко О.В. Роль хламидийной инфекции в возникновении женского бесплодия: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1989.— 21 с.
8. Ревунов В.П. // Акт. пробл. науч. и практ. дерматол. и венерол.— 1994.— № 5.— С. 66.
9. Calzolari E., Ciampaglia G., Steffe M. et al. The efficacy of clarytromycin (A-56268, TE-031) in the treatment of genital chlamydial infection // Drugs. Exp. Clin. Re.— 1992.— Vol. 18 (10).— P. 427—430.
10. Moricawa K., Watabe H., Araake M., Moricawa S. // Antimicrob. Agents Chemother.— 1996.— Vol. 40 (6).— P. 1366—1370.

КЛАРИТРОМИЦИН У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З УРОГЕНІТАЛЬНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

М.М. Луценко, П.В. Козлов

Препарати групи макролідів належать до найбезпечніших антибіотиків. Вони характеризуються незначною кількістю побічних ефектів і доброю переносністю. З групи макролідів увагу привертає кларитромицин («Фромилид») — напівсинтетичний кислотостійкий антибіотик. Щодо внутрішньоклітинних збудників кларитромицин приблизно у 8 разів активніший за еритромицин, що забезпечує зручніше дворазове його застосування в амбулаторній практиці. Кларитромицин («Фромилид») є ефективним засобом у боротьбі з асоційованою урогенітальною інфекцією, що дає змогу досягти успіху в лікуванні хворих.

KLATRIMISYN IN THE TREATMENT OF UROGENITAL MICST INFECTIONS

N.N. Lytsenko, P.V. Kozlov

Macrolides are the most safe antibiotics. They characterized by minor side effects and good tolerance. Klatrimisyn (Fromilid) is a semisynthetic acid-proof antibiotic. This medicine is 8 times more active then erythromycin that should be used two times in ambulatory practice. Klatromysyn (Fromilid) is an effective medicine for the treatment of urogenital infection.



ВИЗНАНИЙ ГЕНІЙ ВІТЧИЗНЯНОЇ АНАТОМІЇ ПРОФЕСОР ВОЛОДИМИР ОЛЕКСІЙОВИЧ БЕЦ До 175-річчя від дня народження

Цього року наукова громадськість нашої країни і багатьох зарубіжних країн відзначає 175-річчя від дня народження видатного українського анатома професора Володимира Олексійовича Беца. Він належить до тієї плеяди надзвичайно талановитих і обдарованих вчених, про яких видатний римський поет-епік Публій Вергілій Марон казав: «*Pancti, quos aequus amavit Jupiter*», що в перекладі з латинської мови означає «Небагатьох любить справедливий Юпітер».

Володимир Олексійович Бец народився 26 квітня 1834 року в селі Татарівщина (передмістя Остра) Чернігівського повіту. Походив із дворянської родини, в якій дотримували демократичних поглядів.

Після закінчення школи В.О. Беца віддали до Ніжинської гімназії, а потім до 2-ї Київської гімназії, яку закінчив у 1853 році. У гімназії він прекрасно навчався з усіх дисциплін, зокрема з хімії і математики. Різномітні знання відіграли велику роль у його науковій діяльності. Після закінчення гімназії В.О. Бец продовжив освіту на медичному факультеті Імператорського університету св. Володимира (нині Національний медичний університет імені О.О. Богомольця). Любов до природничих наук, зокрема до біології, і прагнення проникнути в сутність живого та пізнати функції людського тіла визначили життєвий і науковий шлях майбутнього вченого. В університеті він багато уваги приділяв анатомії, яку студював під керівництвом О.П. Вальтера.

У 1860 році В.О. Бец закінчив медичний факультет зі ступенем лікаря, і за пропозицією завідувача кафедри професора О.П. Вальтера випукника залишили на кафедрі анатомії — на посаді помічника прозектора кафедри.

У квітні 1861-го В.О. Бец поїхав за кордон. Працював у Відні в лабораторіях видатних європейських вчених: Келлікера, Бунзена, Гіртля, Людвіга, Брюкке, Кірхгофа і Гельмгольца. Уже там почав збирати матеріал для дисертації на тему: «Про механізм кровообігу в печінці», яку захистив 1863 року, отримавши вчений ступінь доктора медичних наук. Цього ж року його обрали за конкурсом прозектором кафедри анатомії медичного факультету Імператорського університету св. Володимира. Від 1864 до 1867 року В.О. Бец читав студентам лекції з анатомії та гістології, що свідчило про його ерудицію в галузі не тільки макро-, а й мікроскопічної анатомії.

У 1864 році вийшла стаття В.О. Беца «Декілька зауважень про мікроскопічну будову надниркових залоз», яка стала важливим етапом на науковому шляху. Це була перша праця, побудована на мікроскопічних дослідженнях, які він інтенсивно проводив у ці роки. Вона відкрила новий період у наукових пошуках. Український вчений описав (раніше за Якова Генле, котрому зазвичай приписують пріоритет) хромафінну реакцію мозкової речовини надниркових залоз. Завдяки цим та іншим дослідженням дещо згодом було встановлено роль надниркових залоз у ендокринній системі й описано симпат-адреналову (хромафінну) систему.

У 1869 році В.О. Беца обрали завідувачем кафедри анатомії Університету св. Володимира, якою керував до 1890-го. Саме на цей період припадає розквіт наукової діяльності Володимира Олексійовича.

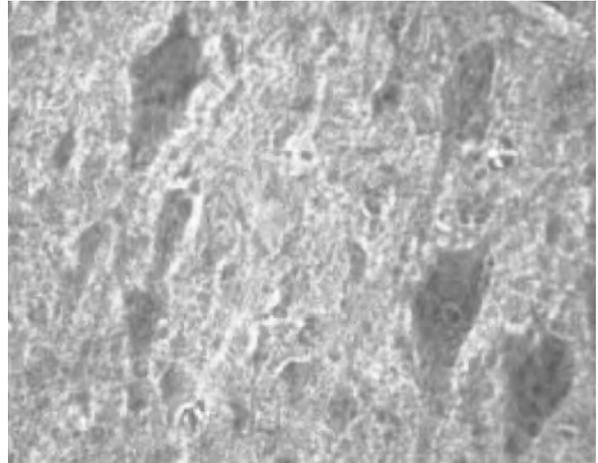
У 1870 році В.О. Бец надрукував працю «Новий спосіб дослідження центральної нервової системи людини», в якій описав нову техніку виготовлення зрізів мозку. В цій публікації виявилася ще одна з граней талановитого анатома — вміння не тільки

ставити перед собою завдання та підбирати адекватні методи дослідження, а й вносити в них нове, незвичне, а інколи й вирішальне. Автор наголошував на важливості клінічного спрямування нейроанатомії і, зокрема, зазначав: «...потреба точного знання будови мозку – такого знання, щоб воно було доступним кожному лікарю, зростає з кожним днем. Антропологія до тих пір буде страждати відсутністю наукової точності і скептиками вважатиметься химерами, доки анатомія мозку не стане загальнодоступною. Психіатр, тлумачачи змінену щільність, колір, вагу мозку і інших його розбіжностей, до тих пір не дійде до якихось точних висновків, поки анатом не вкаже шлях, де йому і що шукати, і яким чином».

Однією з величезних заслуг В.О. Беца було створення (за допомогою розробленої ним техніки дослідження) колекції гістологічних препаратів головного і спинного мозку людини та деяких тварин. Він виготовив і вивчив величезну кількість мікроскопічних зрізів, досягнувши таких фіксації і забарвлення препаратів, що й досі дивують фахівців. Найбільше вражає висока індивідуальна техніка отримання тотальних серійних зрізів мозку. А втім, ці успіхи були не випадкові. Скажімо, після безлічі експериментів В.О. Бец запропонував власний спосіб фіксації мозку, удосконалив метод забарвлення зрізів мозку карміном, запропонував спосіб виготовлення тотальних зрізів через усю півкулю великого мозку, сконструював спеціальні ножі, апарат для дозування товщини зрізів і, нарешті, вручну зумів виготовити зрізи завтовшки 1/10 – 1/20 мм.

На з'їзді природознавців та лікарів у Лейпцигу 1872 року професор К. Людвіг після огляду колекції В.О. Беца запропонував надрукувати атлас малюнків з його препаратів за рахунок Дрезденської академії наук. Але український вчений відмовився, бо мріяв видати атлас на батьківщині. За препарати В.О. Бец отримав медаль на Всеросійській мануфактурній виставці у Петербурзі 1870 року та медаль на Всесвітній виставці у Відні в 1873-му, де колекцію оцінили в 7000 австрійських гульденів. Як щирий патріот рідної землі Володимир Олексійович відхилив пропозицію професора В. Бенедикта щодо продажу колекції гістологічних препаратів. Її він подарував кафедрі анатомії людини медичного факультету університету св. Володимира, де вона зберігається досі.

Завдяки виготовленню унікальних препаратів головного мозку та ретельному вивченню їх під мікроскопом, аналізу результатів В.О. Бец став засновником вчення про цитомілоархітектоніку головного мозку і відкривачем гігантських пірамідних клітин. Він не тільки описав ці клітини (їх називають клітинами Беца), а й довів, що вони є морфологічним субстратом локалізації описаного Фрічем та Гітцігом рухового центру, який регулює діяльність скелетних м'язів. Таким чином, Володимир Олексійович став засновником вчення про морфологічні основи динамічної локалізації функцій в кірковій речовині півкулі великого мозку. З цього приводу в статті «Про докладності будови мозкової кори лю-



Гігантські пірамідні клітини
Фотографія препарату В.О. Беца

дини» (1882) вчений написав: «Після відомого відкриття Фріча і Гітціга про електричне збудження мозкової кори у собаки цілий ряд дослідників, які проводили дослідження мозкової кори інших тварин і, переважно, мавп, довели вірогідність існування в цій частині мозку окремих самостійних ділянок, які керують рухами різних частин тіла. Дослідження Ферне, проведені з корою мозку вищих мавп, представили також докази існування ділянок кори, які мають зв'язок з різними чуттями – зором, слухом, нюхом, смаком, дотиком.

Як дослідження Фріча і Гітціга, так і, особливо, дослідження Ферне, не знаходили доказів для свого підтвердження в анатомічній будові кори мозку на основі досліджень цієї кори, які були проведені попередніми анатомами і гістологами».

В.О. Бец також зазначив: «У червні 1874 року мною було опубліковано дослідження мозку тварин, мавп і, переважно, людини, відповідно до якого в місцях, які відповідають руховим центрам Фріча і Гітціга, були знайдені особливі нервові клітини, нікому до цього часу не помічені, які мають характер клітин спинного мозку і які я назвав гігантськими клітинами».

Крім анатомії центральної нервової системи, В.О. Бец вивчав закономірності остеогенезу. Не раз розповідав, що в анатомічному музеї університету була чудова колекція кісток (у тому числі черепів), яку вважали однією з найкращих у Європі.

Як підсумок інтенсивної роботи з вивчення препаратів музею 1887 року вийшла монографія В.О. Беца «Морфологія остеогенезу». Вчений дослідив методом випромінювання кілька тисяч кісток, визначив строки й послідовність виникнення точок скостеніння в усіх кістках скелета, мікроскопічну будову різних частин кісток і їхніх сполучень. В цьому, одному з останніх фундаментальних його досліджень, він чітко висловив своє ставлення до анатомії як до науки, що тісно пов'язана з фізіологією: «...вивчення форми і величини кісток становить огне з важливих завдань при вивченні анатомії. Форма і величина частин скелета повинні



бути залежними від тих механічних властивостей, визначених для кожної частини, якими обумовлюється та чи інша роль їх у конструкції цілого скелета».

У 1890 році закінчився черговий термін роботи В.О. Беца на посаді завідувача кафедри. 56-річний професор прийняв рішення не подавати документи на конкурс. Він залишив університет, не витримавши тиску з боку реакційного керівництва, й перейшов працювати у Кирилівську лікарню на посаді консультанта з нервових хвороб, а потім став головним лікарем Південно-Західної залізниці. Це була остання робота Володимира Олексійовича.

Помер В.О. Бець 12 жовтня 1894 року. Поховали вченого на схилах Дніпра, у мальовничому і затишному куточку Видубицького монастиря, за кілька кроків від церкви архистратига Михаїла — така була воля професора.

У квітні 2009 року з ініціативи Національного медичного університету імені О.О. Богомольця біля могили визначного співвітчизника на честь 175-ліття від дня його народження вперше за майже сотню років відбулася панахида, яку відслужив отець Митрофан. З промовама виступили ректор університету член-кореспондент АМН України, професор В.Ф. Москаленко, проректор з наукової роботи член-кореспондент АПН України, професор В.Г. Коляденко, декан медичного факультету № 1, завідувач кафедри анатомії людини професор В.Г. Черкасов.

Багато поколінь українських анатомів дбайливо зберігають багатющу наукову спадщину В.О. Беца, пам'ятаючи часто цитований ним вислів великого реформатора анатомії А. Везалія: «*Vivitur ingenio sed altera mortis erunt*», тобто «Вічними є лише творіння розуму — все інше підвладне смерті».

**Підготували В.Ф. Москаленко,
В.Г. Черкасов, В.Г. Коляденко**

*Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця*

УДК 061.12(4):061.3:[616.5+616.97]

ШОСТИЙ ВЕСНЯНИЙ СИМПОЗИУМ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ ДЕРМАТОЛОГІВ ТА ВЕНЕРОЛОГІВ



23—26 квітня в Бухаресті (Румунія) відбувся 6-й весняний симпозиум Європейської академії дерматологів та венерологів під гаслом «Шкіра та якість життя».

На церемонії відкриття президент конгресу проф. Дан Форсеа (Румунія) наголосив, що симпозиум EADV став доброю традицією. Він збирає дерматологів та венерологів зі всієї Європи та світу. І додав, що символікою симпозиуму було обрано «Нескінченну дерматологію» як прототип всесвітньо відомої скульптури румунського скульптора Константина Бранкузі, котра стала фірмовим знаком симпозиуму, символом нескінченного прагнення до навчання та розуміння глибини й необмежених можливостей розвитку на шляху вдосконалення нашої науки та мистецтва — дерматології. Президент Європейської академії дерматологів та венерологів (EADV) проф. Андреас Катсамбас (Греція) зазначив, що на цьому симпозиумі, який відбувається напередодні дня святого Георгія, зібралася



Молоді дерматовенерологи, котрі отримали премію EADV

понад 2000 дерматологів та венерологів зі всього світу — від молодих спеціалістів до експертів, — і додав, що лозунг «Шкіра та якість життя» обрано для симпозиуму не випадково, він чітко засвідчує наше спільне прагнення до забезпечення хорошого майбутнього нашим пацієнтам. Потім делегатів привітала Сінія Молован, представник міністра охорони здоров'я Румунії Іона Базака. Вона наголосила на важливості таких симпозиумів, а також значенні дерматології як науки для всієї медицини. Після урочистого відкриття відбувся концерт з традиційними румунськими піснями та танцями й банкет.

24 квітня урочисто нагороджували молодих вчених, відзначених EADV як перспективні спеціалісти. Від України премію імені Міхаела Хорнштейна отримала Тетяна Коновалова.

У рамках конгресу проведено 6 пленарних лекцій, 17 симпозиумів, 17 семінарів, 8 тематичних секцій, а також представлено більш ніж 60 постерних доповідей.

На секції «Автоімунні пухирні дерматози» розглянуто нові концепції патогенезу та лікування пухирних захворювань шкіри. Проф. Родіга Косгарея (Румунія) представив сучасні схеми лікування *Pemphigus vulgaris*. У разі тяжких та поширених форм рекомендують терапію першого (преднізон по 1—1,5 мг/кг на добу, імуносупресивні засоби азатіопрін, мікофенолат мофеті) та другого (пульс-терапія метилпреднізолону, ритухіму, Ig IV як допоміжне лікування) рівнів.

У разі помірних форм використовують схему Левера (преднізон по 20 мг/добу + азатіопін 100 мг/добу), топічні кортикостероїди (тільки при листопадібній пухирчатці), дапсон (тільки при листопадібній пухирчатці).

Проф. Філіп Бернар (Франція) порушив питання про можливість відміни гормонального лікування у хворих на пемфігус і бульозний пемфігоїд та довів, що це можливо в таких випадках:

1) за повної терапевтичної ремісії хвороби (немає нових висипань або є мінімальна кількість їх за мінімальною терапією). Під мінімальною терапією розу-



Т. Коновалова (група ліворуч) з професорами з Болгарії, України та Чорногорії



Президент симпозіуму професор Дан Форсеа (ліворуч) та професор В.Г. Коляденко

міють призначення преднізону (або еквіваленту) в дозі до 10 мг/добу та/або мінімальну ад'ювантну терапію щонайменше протягом 2 міс;

2) у разі повної ремісії без лікування (коли немає нових висипань без системної терапії протягом не менше 2 міс).

При бульозному пемфігоїді відмінити лікування хворих можна за тривалості лікування понад 4—6 міс, негативного прямого імунофлюоресцентного аналізу та низьких титрах BP180.

Проф. Паскаль Жолі також навів новітні концепції лікування пухирних дерматозів. Він наголосив, що з пероральних кортикостероїдів преднізон є ефективнішим, ніж преднізолон. Вирізняють три рівні дозування препаратів: 1) високі дози (від 0,75 до 1,25 мг/кг на добу); 2) середні дози (0,5 мг/кг на добу); 3) низькі дози (0,25—0,3 мг/кг на добу).

Проф. Жолі додав, що бульозний пемфігоїд є одним із найпоширеніших аутоімунних хвороб. Більша частина хворих — люди похилого віку. Тому лікування повинно бути найменш агресивним.

На секції «Перли дерматоскопії» д-р Ірис Залаудек (Австрія) навела діагностичні критерії невусів та меланоми за допомогою дерматоскопії.

Лентиго меланома, поверхнево локалізована меланома та вузлова меланома відрізняються за епідеміологічною, біологічною та морфологічною характеристиками. Але всі ці види меланоми трансформуються з епідермальних меланоцитів. Під час діагностики пігментних висипок шкіри належить враховувати вік пацієнта, локалізацію висипки, тип шкіри, а також критерії ABCD.

Тип пігментних уражень у дерматоскопії часто є пропорційним типів шкіри. Проф. Кітлер Харальд (Австрія) додав, що «диспластичним» та «атиповим»

невус називають завдяки будові, і нема гарантії щодо переродження цього ураження в меланому. Досить часто термін «диспластичний невус» використовують клініцисти або дерматопатологи, коли не впевнені в діагностиці. З огляду на це термін «диспластичний невус» слід вважати лише історичним.

На секції «Ураження нігтів» проф. Річард Бертран (Бельгія) розповів про особливості ураження та лікування псоріазу нігтів. Він звернув увагу на те, що під час вибору лікування при нігтьовому псоріазі належить брати до уваги, яка частина нігтя уражена, чи є системне ураження, а також вік пацієнта. Наприклад, при оніхолізісі ліпше призначати місцеві стероїди; при пустульозному псоріазі — ацетритин, кальципотріол, а при артропатичному псоріазі — біологічні агенти (адалімумаб), метотрексат. Також при псоріазі нігтів можна призначати ін'єкції стероїдів у зону ураження, кальципотріол та ін. Також слід приділяти увагу догляду за нігтями, зокрема надягати захисні рукавички під час роботи по дому, обрізувати нігті, не виходячи за вільний край, не використовувати накладні нігті. Проф. Андре Жозет (Бельгія) розповів про зміни нігтів (як ускладнення лікування) у хворих на рак. Це можуть бути крихкість, точкові нерівності, меланоніхія, лейконіхія, оніхолізіс, паронімія та ін. Найтоксичнішими для нігтів є токсани. Тому в процесі лікування раку слід пильно доглядати за нігтями.

На секції «Що нового в дослідницькій дерматології» проф. Стефан Бесерт (Німеччина) навів дані про те, що при злоякісній меланомі так звані меланоіндуковані клітини (стовбурові клітини) було ідентифіковано за експресією поверхневого маркера ABCB5.

ABCB5+ клітини меланоми людини в 100 % випадків індукують меланому при ксенотрансплантації у миші. Мало того, ABCB5 продемонстрував резистентність до багатьох лікарських засобів, що доводить факт резистентності до хіміотерапії деяких видів меланоми.

Останнім часом доведено, що у пацієнтів з розацеа триптичний ензим рогового шару (stratum corneum) перебуває в стані підвищеної активності. Цей ензим може розчинювати кателіцидин (cathelicidin) до пептидів.

6-й весняний симпозіум був досить цікавим для дерматовенерологів, доповіді містили багато нових наукових даних. Чекатимемо чергових зустрічей, що сприятиме запровадженню науково обґрунтованих рекомендацій, скерованих на поліпшення якості життя пацієнтів.

Підготувала К.В. Коляденко

*Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця*

УДК 061.3(494):616.5

ДРУГА ЗИМОВА АКАДЕМІЯ ДЕРМАТОЛОГІЇ 2—5 квітня 2009 року, Швейцарія

Організаційний комітет Другої зимової академії дерматології запросив мене з 2 до 5 квітня 2009 року взяти участь у цьому заході з озвученою доповіддю. Певне здивування викликала назва конференції: чому «зимова» у квітні? Але місцем проведення заходу стали міста Сен-Моріц та Понтресіна, що розташовані високо у швейцарських Альпах і є відомими гірськолижними курортами. Незважаючи на сонце, снігові намети лежали не тільки в горах, а й обабіч доріг, озера та гірські річки були вкриті льодом. Чимало зустрічалось і любителів зимових видів спорту. На жаль, фотографії не можуть сповна передати красу місцевої природи.

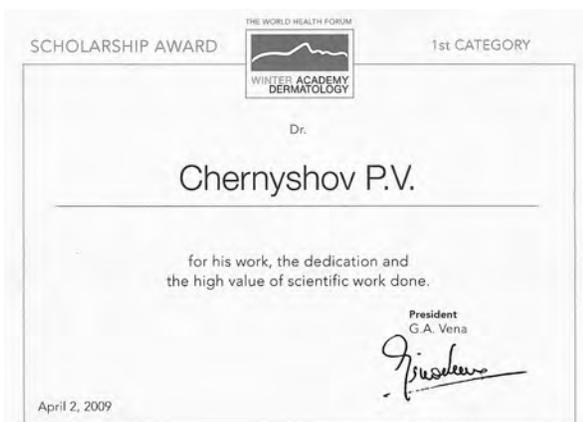
Конференція збирала багатьох провідних дерматологів із 40 країн світу. Головні цілі заходу озвучив у виступі президент Другої зимової академії дерматології професор Джіно Вена (Італія): об'єднати провідних європейських дерматологів, щоб провести повний огляд сучасного стану дисципліни; дати можливість дерматологам збагатити свої знання, слухаючи лекції кращих фахівців у кожній галузі дерматології. Більшість лекцій мали наукову та практичну цінність. Було представлено новітні досягнення у проведенні алергійних тестів, лікуванні кропив'янки, деяких форм червоного плоского лишая, екземи кистей. Запам'яталися лекції професорів М. Маурера та А. Каппа (Німеччина), присвячені терапії при кропив'янці, професора Я. Шепітовського (Польща) — про механізми свербіжжя, професора Т. Ружичкі (Німеччина) — про лікування ро-



Краєвид з тераси конгресцентру



Із президентом Другої зимової академії дерматології професором Д. Веною (Італія) та професором Т. Ружичкі (Німеччина)



Диплом першої премії: «За працю, відданість своїй справі та велику цінність виконаної наукової роботи»

заца та екземи кистей з використанням ретиноїдів. Дуже змістовну лекцію підготував професор із Йорданії М. Абделмалека про сучасні методики видалення татуювання. За свою наукову роботу я мав честь отримати премію першого ступеня та диплом: «За працю, відданість своїй справі та велику цінність виконаної наукової роботи».

Відрядження для участі у Другій зимовій академії дерматології виявилось дуже важливим з професійної точки зору. Багато з почутого я планую використувати під час викладання студентам на кафедрі дерматології та венерології та в лікувальній роботі.

Підготував П.В. Чернишов

*Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця*

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

1. Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

2. Авторський оригінал складається з двох прикріпків:

- 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 наведеним 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