

Національний
медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація
лікарів-дерматовенерологів
і косметологів

ISSN 1727-5725

№ 1 (36)
2010

УЖДВК

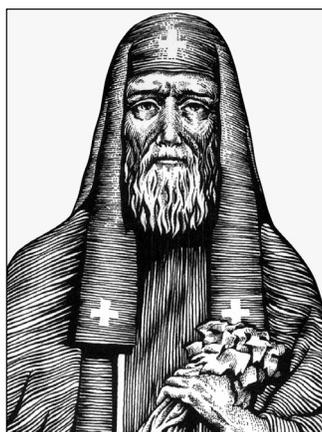
УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

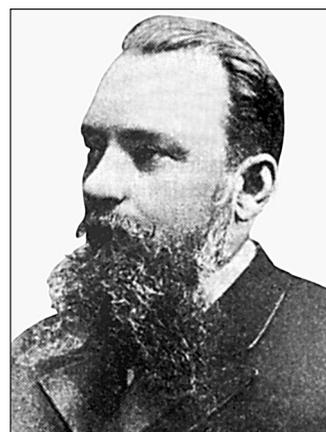
Головний редактор В. Г. Коляденко

ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2010 р.



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



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

Ukrainian Journal of
Dermatology, Venerology,
Cosmetology

Scientific and practical journal

WWW.UJDVK.COM.UA

WWW.VITAPOL.COM.UA

Журнал атестовано Вищою
атестаційною комісією України
Постанова Президії ВАК України
№ 1-05/6 від 24.06.2002 р.

Рекомендовано Вченою Радою
НМУ ім. О. О. Богомольця, м. Київ
Протокол № 7 від 25.03.2010 р.

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

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ
Українська асоціація лікарів-дер-
матовенерологів і косметологів
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Відповідальний секретар

Берник О. М.

Літературний редактор

Кашнікова Р. Д.

Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність — 4 рази на рік

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої
справи ДК № 1480 від 26.03.2003 р.
Підписано до друку 25.03.2010 р.
Замовлення № 0110Д
Ум. друк. арк. 14,18
Формат 60×84/1—16
Папір крейд. Друк офсет.
Наклад — 2000 прим.

Адреса редакції та видавця

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

Телефони: (44) 465-30-83,
278-46-69, 406-29-13

E-mail: vitalpol@i.com.ua

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.

Никула Т. Д.

Степаненко В. І.

заступник головного
редактора

Чекман І. С.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Айзятупов Р. Ф. (Донецьк)

Андрашко Ю. В. (Ужгород)

Афоніна Г. Б. (США)

Бочаров В. А. (Запоріжжя)

Буянова О. В. (Івано-Франківськ)

Волощенко Т. І. (Київ)

Глінський Вецлав (Польща)

Городиловський Н. Є. (Львів)

Грандо Сергій (США)

Гребенніков В. А. (Росія)

Гуркевич Ганна (Польща)

Дашук А. М. (Харків)

Дудченко М. О. (Полтава)

Дюдюк А. Д. (Дніпропетровськ)

Зайченко О. І. (Львів)

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)

Мавров Г. І. (Харків)

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)

Танстол Іня (США)

Федотов В. П. (Дніпропетровськ)

Фучіжі І. С. (Одеса)

Хара О. І. (Тернопіль)

Чінов Г. П. (Сімферополь)

Яблонська Стефанія (Польща)

Яговдік М. З. (Білорусь)

Відповідальний секретар

Пуришкіна О. Д.

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

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

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

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В. О. Сердюковим.

ЗМІСТ

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- 5 Інформація Головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» професора В.І. Степаненка щодо низки організаційних заходів, проведених у 2009 році

ДЕРМАТОЛОГІЯ

- 13 Проблема довголіття людини і шкіра
Доповідь професора В.Г. Коляденка до Дня О.О. Богомольця, присвяченого 128-річчю від дня народження (12 травня 2009 року)
- 17 Дисфункція судинного ендотелію у больних псоріазом
А.Н. Беловол
- 22 Комбіноване застосування топичного стероїду та нанокосметичного препарату в дерматологічній практиці
В.В. Короленко
- 28 Следует ли считаться с системными побочными эффектами топических кортикостероидов?
Л.Д. Калюжная
- 33 Диференційна діагностика неуточної інфекції підшкірної клітковини (бактеріальний целюліт), інфекційної екземи та бешихи
Ж.В. Корольова
- 37 Досвід застосування крему «Аргосульфан» для лікування піодермій та ерозивних дерматозів
О.І. Зайченко, А.А. Хомик, К.Ф. Ващенко
- 39 Флютиказона пропіонат: ефективний і безпечний стероїд для місцевого лікування дерматозів
А.Ю. Туркевич, О.О. Сизон
- 50 Антигістамінний препарат нового покоління «L-Цет» в лікуванні больних гострої та хронічної крапивниці, алергічним контактним дерматитом
О.А. Каденко

КОСМЕТОЛОГІЯ

- 55 Местная терапия acne vulgaris с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств (обзор литературы)
Т.В. Проценко

- 64 Корекція виявів фізіологічного та фотостаріння з використанням янтарної кислоти у складі ін'єкційного імплантату «Гіалуаль»
Н.Ю. Резніченко, Ю.Г. Резніченко, О.В. Веретельник, Г.І. Макуріна, М.П. Красько, А.В. Головкін, А.А. Кравчук

МІКОЛОГІЯ

- 70 Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства
Н.В. Михайлец, Т.В. Святенко
- 76 Клиническая и микологическая эффективность препарата «Ламизил Уно» в наружной терапии при микозе стоп
О.Н. Позднякова

ВЕНЕРОЛОГІЯ

- 81 Метод амплификации нуклеиновых кислот в лабораторной диагностике урогенитальных микст-инфекций
Е.П. Шевченко, Е.Ю. Мацас, Е.И. Мулькина, О.Н. Слободянюк
- 85 Питання діагностики та лікування генітального герпесу на сучасному етапі
В.В. Короленко
- 92 Деякі питання етіопатогенетичного обґрунтування комплексного лікування бактеріального вагінозу
О.Ю. Туркевич
- 97 Особенности применения азитромицина («Сумамед») в лечении хронического урогенитального хламидиоза
Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.П. Чинов
- 101 Патогенетичні аспекти сифілісу
С.Г. Свирид, В.Є. Симоненко, В.В. Вайс
- 107 Нестатевий шлях інфікування дитини сифілісом
П.М. Недобой, С.М. Єфименко
- 109 Нанотехнології, наномедицина. Нові терапевтичні горизонти застосування нановісмуту в комплексному лікуванні пізніх форм сифілітичної інфекції
В.І. Степаненко, І.С. Чекман, В.Г. Коляденко, Б.Т. Глухенький, Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова, О.П. Горпинич, О.Ю. Туркевич

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

- 119 Пам'яті професора Юрія Алексеевича Родина
- 120 Пам'яті професора Олександри Василівни Буянової
- 121 ДО УВАГИ ПЕРЕДПЛАТНИКІВ
- 122 ДО УВАГИ АВТОРІВ

Інформація Головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» професора В.І. Степаненка щодо низки організаційних заходів, проведених у 2009 році

На виконання п. 2 розділу II Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009—2013 роки, затвердженої Законом України від 19.02.2009 р. № 1026-УІ п. 9.2 плану заходів на виконання наказу МОЗ України від 17.08.2009 р. № 603 «Про розширення доступу до профілактики ВІЛ-інфекції, діагностики, лікування, догляду та підтримки хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД в Україні в другому півріччі 2009 року» згідно з наказом МОЗ України 17—18 грудня 2009 року у м. Києві була проведена Всеукраїнська нарада головних лікарів лікувально-профілактичних закладів, залучених до реалізації програми Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією за напрямом «Діагностика і лікування ІПСШ у представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ», за участю головних лікарів спеціалізованих закладів охорони здоров'я, які співпрацюють з неурядовими організаціями в сфері забезпечення доступу уразливих груп населення до діагностики та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом. За результатами відповідної наради було прийнято наведене нижче Протокольне рішення.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник Міністра
Бідний В.Г.
25.01.2010 року

ПРОТОКОЛЬНЕ РІШЕННЯ

Всеукраїнської наради головних лікарів лікувально-профілактичних закладів, залучених до реалізації програми Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією за напрямом «Діагностика і лікування ІПСШ у представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ»
17—18.12.2009, м. Київ

Обговорили і ухвалили:

1. *Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам (С.О. Черенько):*
 - 1.1. Забезпечити координацію впровадження Закону України «Про затвердження Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009—2013 роки» в частині розширення доступу представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ до діагностики та лікування ІПСШ.
Термін виконання: постійно.
 - 1.2. Підготувати проект Положення про мобільну амбулаторію та затвердити його наказом МОЗ України.

Термін виконання: до 01.07.2010 р.

2. Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам (С.О. Черенько), Українському центру профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України (Н.М. Нізовій), головному позаштатному фахівцю МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» (В.І. Степаненку):
- 2.1. Розробити проект наказу про внесення змін до наказу МОЗ України від 25.02.2008 року № 102 «Про функціонування кабінетів «Довіра».
- Термін виконання: до 01.07.2010 р.
- 2.2. Підготувати проект наказу МОЗ України щодо внесення змін до наказу МОЗ України від 23.12.2000 року № 33 про штатний розклад кабінетів «Довіра», які створюються на базі обласних та районних дерматовенерологічних диспансерів.
- Термін виконання: до 01.07.2010 р.
3. Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам (С.О. Черенько), Департаменту організації медичної допомоги (М.П. Ждановій), головному позаштатному фахівцю МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» (В.І. Степаненку):
- Забезпечити виконання наказу МОЗ України від 06.07.2006 № 446 «Про затвердження Інструкції з впровадження порядку добровільного консультивання і тестування на ВІЛ-інфекцію (протоколу) у протитуберкульозних, дерматовенерологічних та наркологічних закладах охорони здоров'я».
- Термін виконання: постійно.
4. Департаменту організації медичної допомоги (М.П. Ждановій), головному позаштатному фахівцю МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» (В.І. Степаненку):
- Впровадити моніторинг чутливості збудника гонореї до антибіотиків у рамках діяльності Європейського проекту епідагляду за резистентністю гонококу до антибіотиків (ЕЦК.О-ОКА8Р).
- Термін виконання: до 01.06.2010 р.
5. Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам (С.О. Черенько), Департаменту організації медичної допомоги (М.П. Ждановій), головному позаштатному фахівцю МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» (В.І. Степаненку), ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України» (за згодою), МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні» (за згодою):
- Підготувати та затвердити наказом МОЗ України Протокол ведення випадку ІПСШ у представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ.
- Термін виконання: до 01.01.2011 р.
6. Департаменту материнства, дитинства та санаторного забезпечення (Р.О. Моїсеєнко), головному позаштатному фахівцю МОЗ України за спеціальністю «Акушерство та гінекологія» (В.В. Камінському):
- Активізувати залучення представників акушерсько-гінекологічної служби до розширення доступу представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ до діагностики та лікування ІПСШ.
- Термін виконання: I півріччя 2010 р.
7. Департаменту кадрової політики, освіти та науки (М.В. Банчуку), Департаменту організації медичної допомоги (М.П. Ждановій), головному позаштатному фахівцю МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» (В.І. Степаненку):
- Розробити та впровадити у закладах післядипломної освіти цикл тематичного удосконалення для лікарів-дерматовенерологів, акушерів-гінекологів, урологів з питань ведення випадку ІПСШ у представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ.
- Термін виконання: до 01.09.2010 р.
8. Українському центру профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України (Н.М. Нізовій):
- Забезпечити моніторинг використання препаратів для лікування ІПСШ у представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ.
- Термін виконання: постійно.
9. Департаменту організації медичної допомоги (М.П. Ждановій), головному позаштатному фахівцю МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» (В.І. Степаненку), Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальникам головних управлінь охорони здоров'я Дніпропет-

ровської, Донецької, Івано-Франківської, Київської, Луганської, Львівської, Полтавської, Тернопільської, Харківської, Чернівецької, Управління охорони здоров'я та курортів Вінницької, Управління охорони здоров'я та медицини катастроф Одеської, Головного управління охорони здоров'я та медицини катастроф Черкаської, управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київської, Управління охорони здоров'я Севастопольської міських державних адміністрацій:

Забезпечити створення кабінетів «Довіра» на базі міських у містах Києві та Севастополі, обласних та районних дерматовенерологічних диспансерів.

Термін виконання: 01.01.2011 р.

10. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальникам головних управлінь охорони здоров'я Дніпропетровської, Донецької, Івано-Франківської, Київської, Луганської, Львівської, Полтавської, Тернопільської, Харківської, Чернівецької, Управління охорони здоров'я та курортів Вінницької, Управління охорони здоров'я та медицини катастроф Одеської, Головного управління охорони здоров'я та медицини катастроф Черкаської, управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київської, Управління охорони здоров'я Севастопольської міських державних адміністрацій:

10.1. Забезпечити розгляд на апаратних нарадах та впровадження рекомендацій Звіту «Оцінка наявності й доступності послуг з діагностики і лікування інфекцій, які передаються статевим шляхом, для груп підвищеного ризику інфікування ВІЛ в Україні», наданих міжнародними експертами в рамках роботи Місії 30.03—03.04.2009.

Термін виконання: I півріччя 2010 р.

10.2. Забезпечити доступ до сучасних методів діагностики ІПСШ у групах ризику щодо інфікування ВІЛ шляхом раціонального використання наявного у регіоні обладнання.

Термін виконання: I півріччя 2010 р.

10.3. Забезпечити активізацію роботи щодо розширення доступу представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ до діагностики та лікування ІПСШ на регіональному рівні шляхом посилення співпраці МОЗ з неурядовими організаціями.

Термін виконання: постійно.

10.4. Посилити контроль за виконанням наказів МОЗ України від 18.06.2008 р. № 325 «Про розподіл препаратів для лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, у групах ризику, закуплених за кошти гранту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією», від 01.06.2009 р. № 374 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 18.06.2008 р. № 325» та від 10.08.2009 р. № 581 «Про розподіл препаратів для лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, у групах ризику, закуплених за кошти гранту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією».

Термін виконання: постійно.

10.5. Забезпечити розширення для представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ доступу до тестування на ІПСШ/ВІЛ з використанням швидких тестів та мобільних амбулаторій.

Термін виконання: постійно.

11. Головним управлінням охорони здоров'я Київської, Тернопільської, управлінням охорони здоров'я Хмельницької, Чернігівської обласних державних адміністрацій:

Забезпечити налагодження співпраці між закладами охорони здоров'я дерматовенерологічного профілю та неурядовими організаціями щодо проведення діагностики та лікування ІПСШ у представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ.

Термін виконання: I квартал 2010 р.

12. МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні» (за згодою):

12.1. Розглянути питання можливості закупівлі обладнання для проведення імуноферментних досліджень за кошти гранту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією для закладів дерматовенерологічної служби, які активно співпрацюють з НУО.

Термін виконання: до 01.07.2010 р.

12.2. Розглянути питання можливості закупівлі тест-систем для проведення імуноферментних досліджень у представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ за кошти гранту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією для тих закладів дерматовенерологічної служби, які активно співпрацюють з НУО.

Термін виконання: до 01.07.2010 р.

12.3. Проводити регулярний моніторинг діяльності НУО, які беруть участь у реалізації програми «Підтримка з метою запобігання ВІЛ/СНІД, лікування і догляд для найуразливіших верств населення в Україні», що реалізується за кошти Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, в частині діагностика та лікування ІПСШ у групах ризику щодо інфікування ВІЛ та інформувати про його результати членів робочої групи МОЗ України з питань підвищення доступу уразливих груп населення до профілактики та лікування ІПСШ та Комітет з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам.

Термін виконання: щоквартально.

12.4. Організувати навчання з питань ведення випадку ІПСШ у представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ для лікарів-дерматовенерологів лікувально-профілактичних закладів, які співпрацюють з НУО щодо розширення доступу представників груп ризику щодо інфікування ВІЛ до діагностики та лікування ІПСШ, із залученням висококваліфікованих фахівців, в тому числі викладачів кафедр дерматовенерології медичних університетів та академій післядипломної освіти.

Термін виконання: протягом 2010 р.

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я від 07.07.2009 р. № 265-Адм «Про перевірку стану надання дерматовенерологічної допомоги хворим Запорізької області» комісія у складі — головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія», професора кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Степаненка Віктора Івановича; головного позаштатного спеціаліста Головного управління охорони здоров'я Тернопільської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Дерматовенерологія», головного лікаря Тернопільського обласного комунального клінічного шкірно-венерологічного диспансеру Хари Олександра Івановича; головного позаштатного спеціаліста Головного управління охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Дерматовенерологія», головного лікаря Дніпропетровського обласного шкірно-венерологічного диспансеру Франкенберга Аркадія Артуровича; головного позаштатного спеціаліста управління охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Дерматовенерологія», головного лікаря комунального закладу «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Маняк Наталії Володимирівни; головного позаштатного спеціаліста Головного управління охорони здоров'я Луганської обласної державної адміністрації за спеціальністю «Дитяча дерматовенерологія», лікаря-дерматолога Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру Любимцевої Вікторії Миколаївни, перевірила діяльність органів охорони здоров'я та лікувально-профілактичних закладів області щодо виконання наказу МОЗ України від 07.04.04 р. № 286 «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» та розпорядження голови обласної державної адміністрації від 24.04.1998 р. № 211 «Про комплексні заходи щодо запобігання розповсюдженню хвороб, що передаються статевим шляхом».

Під час перевірки проаналізовано стан захворюваності на основні секстрансмісивні інфекції (з вивченням первинної медичної документації), організаційно-методичні та протиепідеміологічні заходи з боротьби із поширенням цієї групи захворювань. Вивчена ситуація щодо дерматологічної патології. Проведено експертну оцінку діяльності дерматовенерологічної служби щодо діагностики та лікування профільних захворювань.

Для перевірки були представлені такі лікувально-профілактичні заклади:

1. Обласний шкірно-венерологічний диспансер.
2. Шкірне відділення обласного шкірно-венерологічного диспансеру в с. Строганівка.
3. Пологовий будинок № 5 м. Запоріжжя.
4. КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» з пунктом переливання крові.
5. Профпункт 9-ї міської лікарні м. Запоріжжя.
6. Шкірно-венерологічний кабінет у складі Запорізької центральної районної лікарні.
7. Міжрайонний шкірно-венерологічний диспансер м. Бердянська.
8. КУ «Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом» ЗОР.

ВИСНОВКИ КОМІСІЇ:

1. Дерматовенерологічна служба Запорізької області в цілому забезпечує надання населенню області прийняттого рівня спеціалізованої дерматовенерологічної допомоги.
2. Заходи з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом, проводяться у Запорізькій області відповідно до чинних директивних документів МОЗ на достатньому рівні. Разом з тим співпраця лікарів-дерматовенерологів та гінекологів в аспекті виявлення та профілактики секстрансмісивних інфекцій є такою, що потребує істотного поліпшення.
3. Організаційно-методичне забезпечення лікувально-профілактичної роботи в дерматовенерологічних закладах та дерматовенерологічних відділеннях загалом відповідає фактичним потребам, однак організаційна роботи заступника головного лікаря облшкірвендиспансеру щодо лікувальної роботи є недостатньою.
4. Рівень виявлення та реєстрації хвороб, що передаються статевим шляхом, в дерматовенерологічних закладах, відділах та кабінетах загалом відповідає вимогам МОЗ, але в області діяльність акушерсько-гінекологічної служби та приватних дерматовенерологічних структур та приватних гінекологічних кабінетів є такою, що потребує рівня достовірності.
5. Первинна медична документація в дерматовенерологічних закладах, відділах та кабінетах області ведеться згідно з чинними вимогами, однак забезпечення сучасними затвердженими МОЗ бланками такої документації є недостатнім.
6. Медикаментозне та продовольче забезпечення хворих в дерматовенерологічних стаціонарах області є загалом задовільним, однак ліжковий фонд ОШВД потребує оптимізації.
7. Обсяг лабораторних досліджень в дерматовенерологічних закладах максимально наближено до вимог МОЗ, однак необхідне оновлення лабораторного обладнання та розширення фінансового забезпечення лабораторно-діагностичних підрозділів. Звертає на себе увагу невиконання вимог МОЗ щодо культуральної діагностики ХПСШ та мікозів.

Пропозиції комісії:

1. Начальнику ОУОЗ Запорізької облдержадміністрації.
 - 1.1. Розглянути на оперативній нараді у начальника ОУОЗ ОДА висновки, підготовлені комісією МОЗ з прийняттям конкретних заходів щодо їх вирішення.
 - 1.2. Невідкладно провести спільну нараду лікарів-гінекологів та дерматовенерологів з питань співпраці акушерсько-гінекологічної та дерматовенерологічної служб щодо протидії хворобам, що передаються статевим шляхом. Видати відповідний наказ по ОУОЗ з чітким визначенням обов'язків відповідних фахівців. Щорічно на колегіях ОУОЗ розглядати питання участі суміжних спеціалістів у виявленні ХПСШ.
 - 1.3. При формуванні кошторисів дерматовенерологічних закладів та лікувально-профілактичних закладів районів передбачати видатки на закупівлю новітнього діагностичного обладнання та діагностикумів з урахуванням необхідності посилення ролі лабораторії ОШВД як референс-лабораторії з діагностики ХПСШ в області.
 - 1.4. Забезпечити роботу лабораторій з бактеріологічної діагностики ХПСШ та мікозів у містах Бердянську, Мелітополі та інших районах області.
 2. Головному позаштатному дерматовенерологу ОУОЗ Козленку В.В.:
 - 2.1. Провести оптимізацію ліжкового фонду ОШВД, створивши виокремлений денний стаціонар та стаціонар денного перебування хворих.
 - 2.2. Зобов'язати заступника з лікувальної роботи активно контролювати виконання чинних стандартів та протоколів дерматовенерологічної допомоги особливо в аспекті стаціонарної допомоги.
 - 2.3. Налагодити систему підготовки резерву кадрів на керівні посади в ОШВД.
 - 2.4. Провести виїзні спільні конференції з лікарями акушерами-гінекологами, урологами та дерматовенерологами з питань виявлення та реєстрації ХПСШ в усіх районах області.
 - 2.5. Переглянути організаційну структуру надання медичної допомоги дерматовенерологічного профілю дитячому населенню області.
- Провести за підсумками 2009 року повний аналіз діяльності шкірного відділення в с. Стrogанівка з питань реабілітації хворих з хронічними дерматозами та подати його на розгляд в МОЗ.

22 жовтня 2009 року в м. Києві проведено колегію МОЗ України з питань медичної реабілітації як основи збереження трудового потенціалу України. Під час проведення цієї колегії з доповіддю на тему: «Проблеми реабілітації хворих на хронічні захворювання шкіри» виступив головний позаштатний дерматовенеролог МОЗ В.І. Степаненко.

Основні тезисні положення представленої доповіді та пропозиції:

Рівень захворюваності на хронічні рецидивуючі захворювання шкіри, зокрема псоріаз, атопічний дерматит та екзема, серед населення України є достатньо високим.

Згідно зі статистичними даними, у 2008 р. в Україні було зареєстровано понад 96 тис. хворих на псоріаз та 86 тис. хворих на атопічний дерматит. При цьому останніми роками простежується тенденція до збільшення кількості хворих на тяжкі клінічні форми цих дерматозів, зокрема серед осіб юнацького та молодого дорослого віку.

Затверджені МОЗ України протоколи надання спеціалізованої медичної допомоги таким хворим дають змогу досягти поліпшення стану пацієнтів з хронічними дерматозами, однак не спроможні призвести до вилікування чи стійкої тривалої ремісії без повноцінної санаторно-курортної реабілітації.

У колишньому СРСР функціонувало 26 санаторно-курортних закладів, де проходили реабілітацію пацієнти з хронічними дерматозами. З цих оздоровчих закладів в Україні функціонували:

1. Дитячий санаторій «Дальній» (Одеська обл., Білгород-Дністровський район).
2. Санаторій «Немирів» (Львівська обл.).
3. Санаторій «Хмільник» (Вінницька обл.).

Станом на 2009 рік в Україні для дерматологічних хворих функціонує лише санаторій «Немирів» та малопотужне дитяче дерматологічне відділення в Євпаторії. Крім того, функціонують такі заклади реабілітації для дерматологічних хворих:

1. Науково-практичне об'єднання «Реабілітація», м. Ужгород (для одночасного лікування 10 хворих на псоріаз).
2. Відділ реабілітації (шкірне відділення у с. Строганівка), що є структурним підрозділом Запорізького облшкірвендиспансеру Запорізької області (на 50 ліжок).

Окремої уваги потребує питання щодо дитячого дерматологічного санаторію «Дальній». Наказом МОЗ від 18.12.2003 р. № 591 роботу цього санаторію було припинено з причини незадовільної матеріальної бази. Санаторій було реорганізовано у дитячий відділ санаторію «Приморський». Однак це відділення не функціонує.

Потужність більшості реабілітаційних закладів дерматологічного профілю є вкрай недостатньою.

У серпні 2009 року комісія МОЗ вивчала роботу шкірного реабілітаційного відділення в с. Строганівка (берег Азовського моря), що є структурним підрозділом Запорізького обласного шкірвендиспансеру та фінансується з бюджету Управління охорони здоров'я Запорізької облдержадміністрації.

Унікальні природні фактори цієї місцевості мають високу лікувальну ефективність, що визначається наявністю грязевих родовищ та мінеральної води (за даними Одеського НДІ курортології належить до Миргородського бальнеологічного типу). Разом з тим це відділення є малопотужним, незадовільно фінансується і тримається в основному на ентузіазмі співробітників. Відділення функціонує в сезонному режимі — з 1 червня по 31 вересня. Поряд з функціонуючим відділенням знаходиться недобудований двоповерховий корпус, який починали будувати ще за часів СРСР. За відділенням закріплена ділянка пляжу на березі Азовського моря площею 1 га. Разом з тим, наявні лікувальні фактори використовуються переважно кустарно, а санітарні умови безпосередньо на узбережжі є просто неприпустимими. Унікальні грязі розкопуються самостійно хворими і значною мірою просто нищаться, оскільки на узбережжі без елементарних санітарних умов розміщуються сотні неорганізованих хворих.

Виходячи з вказаного вище, слід зазначити, що реабілітація дерматовенерологічних хворих в Україні є неорганізованою, непланованою і безсистемною, а наявні природні фактори використовуються не більше ніж на 10–12 %, причому їхнє використання є нераціональним.

Разом з тим Україна володіє повним переліком реабілітаційних зон і факторів для успішної і повноцінної реабілітації дерматологічних хворих з такими нозологіями: псоріаз, атопічний дерматит, екзема, склеродермія (курорти бальнеологічні, з сірково-водневими, азотистими, кремністими, термальними та радоновими водами, грязеві курорти).

На території України є такі рекреаційні зони для дерматологічних хворих:

1. Приморські кліматичні: Кримське узбережжя, Одеський та Приазовський регіони.

2. Сірчані та сірководневі: Немирів, Яворів, Шкло, Микулинці.
3. Грязеві: Ужгород, Саки, Євпаторія, Микулинці, Строганівка.
4. Термальні: Прикарпаття і Закарпаття.
5. Радонові: «Хмільник».

Розширенню реабілітаційних можливостей можуть сприяти договори про обмін путівками між Україною та державами СНД і Європи.

Висновки

1. Україна володіє найбільшим у світі потенціалом реабілітаційних можливостей для хворих на хронічні дерматози.
2. Наявні фактори реабілітації дерматологічних хворих використовуються недостатньо і нераціонально.

Пропозиції

1. Провести інвентаризацію наявних та перспективних реабілітаційних можливостей для дерматологічних хворих, для чого створити комісію у складі провідних дерматологів і реабілітологів України.
2. Вивчити можливість створення на базі відділення реабілітації дерматологічних хворих Запорізького обласного шкірвендиспансеру (с. Строганівка) Центру реабілітації хворих на псоріаз зі статусом юридичної особи з передачею вказаного Центру на баланс МОЗ України. Вирішити питання про закріплення за цим Центром відповідних територій та будівель.
3. При проведенні оптимізації ліжкового фонду дерматологічних закладів у курортних місцевостях організувати відділи реабілітації для дерматологічних хворих на засадах повного або часткового госпрозрахунку.
4. Внести пропозиції про відкриття в ряді санаторіїв у системі МОЗ дерматологічних реабілітаційних ліжок.
5. Доручити відділу зовнішніх зв'язків МОЗ України вивчити питання про взаємообмін путівками для дерматологічних хворих між Україною та країнами близького і далекого зарубіжжя.
6. Доручити профільному НДІ вивчити можливості концентрації, консервації та транспортування мінеральних, грязевих та водних чинників з метою їх подальшого використання безпосередньо в дерматовенерологічних закладах.
7. Профільним кафедрам медичних вузів та НДІ розробити тематичний план наукових досліджень з питань реабілітації дерматологічних хворих.
8. Департаменту санітарно-курортної допомоги розробити окремі узгоджені стандарти і протоколи санаторно-курортної реабілітації, зокрема дерматологічного профілю.

За результатами колегії МОЗ України з питань медичної реабілітації як основи збереження трудового потенціалу України від 22.10.2009 р. було прийнято наведене нижче рішення.

1. Визнати стан медичної реабілітації таким, що потребує удосконалення.
2. Департаменту розвитку медичної допомоги (Ждановій М.П.):
 - Підготувати проект наказу МОЗ: «Про створення постійно діючої робочої групи з питань реформування системи медичної реабілітації».

Термін виконання: до 01.05.2010 р.
- Підготувати проект наказу МОЗ: «Про затвердження заходів щодо удосконалення медичної реабілітації в Україні на 2010–2011 роки».

Термін виконання: до 01.06.2010 р.

3. Адміністративному департаменту (Бачинському В.Й.) передбачити створення відділу медичної реабілітації в структурі Міністерства.

Термін виконання: до 01.06.2010 р.

4. Департаменту кадрової політики, освіти і науки (Банчуку М.В.):
 - Провести аналіз виконуваних науково-дослідних робіт з питань медичної реабілітації, здійснити узагальнення матеріалів та надати пропозиції щодо їх удосконалення та підтримки робіт, які мають пріоритетне значення для розвитку системи медичної реабілітації.

Термін виконання: до 01.07.2010 р.
- Привести у відповідність до міжнародних стандартів назви лікарської спеціальності з напрямку медична реабілітація та внести необхідні зміни до відповідних нормативно-правових актів.

Термін виконання: до 25.12.2011 р.

- Розробити навчальні програми підготовки лікарів та середнього медичного персоналу з медичної реабілітації на дипломному та післядипломному рівнях.
Термін виконання: до 30.06.2013 р.
- 5. Департаменту економіки, фінансів і бухгалтерської звітності (Левицькому О.І.) підготувати пропозиції щодо фінансування Українського науково-практичного медичного центру неврології та реабілітації МОЗ України.
Термін виконання: до 01.05.2010 р.
- 6. Адміністративному департаменту (Бачинському В.І.), Центру медичної статистики (Голубчинову М.В.) підготувати пропозиції щодо створення комп'ютерної мережі для забезпечення оперативного зв'язку, формування, збереження та передачі медичної та адміністративної інформації, проведення консультацій, нарад, дистанційного навчання.
Термін виконання: до 01.05.2010 р.
- 7. Департаменту управління та контролю якості медичних послуг (Шпаку І.В.) розробити систему сертифікації, стандартизації та моніторингу надання реабілітаційної допомоги.
Термін виконання: до 01.02.2010 р.
- 8. Головному позаштатному спеціалісту МОЗ України зі спеціальності «Реабілітація та фізіотерапія» (Козявкіну В.І.):
 - Провести аналіз існуючої нормативно-правової база з питань реабілітації та підготувати пропозиції щодо її удосконалення.
Термін виконання: до 01.12.2009 р.
 - Підготувати проект наказу МОЗ України «Про затвердження заходів щодо розвитку медичної реабілітації в Україні на 2010–2015 роки».
Термін виконання: до 01.12.2010 р.
- 9. Головним позаштатним спеціалістам МОЗ України зі спеціальностей «Реабілітація та фізіотерапія», «Неврологія», «Терапія», «Кардіологія», «Онкологія»:
 - Здійснити оцінку потреби населення у реабілітаційному лікуванні та внести пропозиції до Міністерства.
Термін виконання: до 01.06.2010 р.
 - Розробити стандарти надання медичної реабілітації хворим та інвалідам за відповідними групами хвороб.
Термін виконання: до 01.12.2010 р.
- 10. Головному позаштатному спеціалісту МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія» Степаненку В.І. підготувати пропозиції щодо діяльності відділення комунальної установи «Запорізький обласний шкірно-венерологічний диспансер» для лікування хворих на псоріаз, атопічний дерматит та хронічну екзему в с. Строганівка, Приазовський район, Запорізька область.
Термін виконання: до 25.12.2009 р.

**Перший заступник Міністра
В.В. Лазоришинець**

Висловлюю подяку та повагу членам Координаційної ради головного позаштатного спеціаліста МОЗ за спеціальністю «Дерматовенерологія», зокрема головним обласним позаштатним дерматовенерологам Харі О.І., Франкенбергу А.А., Клименко М.Н., Радіонову В.Г., Фучіжи І.С., Маняк Н.В., Каменеву В.І., Куценко І.В. та іншим за активну діяльність у підготовці проведення та розробці проекту Постанов зазначених вище заходів та їхню реалізацію.

**Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України
за спеціальністю «Дерматовенерологія»,
завідувач кафедри дерматології та венерології
НМУ імені О.О. Богомольця В.І. Степаненко**

Проблема довголіття людини і шкіра

Доповідь професора В.Г. Коляденка до Дня О.О. Богомольця, присвяченого 128-річчю від дня народження (12 травня 2009 року)

Академік О.О. Богомолець був видатною особистістю, чії наукові ідеї продовжують випромінювати потужні імпульси в його цитаделях науки з фізіології і онкології, переливання крові, ендокринології, геронтології. Діяльність вчених з дослідження механізмів старіння пов'язана з продовженням наукових устремлінь президента АН України О.О. Богомольця щодо проблем довголіття.

Народився Олександр Олександрович Богомолець у Києві у Лук'янівській в'язниці, де перебувала його мати Софія Миколаївна Богомолець, засуджена на 10 років каторжних робіт у справі Південноросійського робітничого союзу.

Закінчивши гімназію в Києві, О.О. Богомолець вступив на медичний факультет Новоросійського університету в Одесі.

Під час навчання, а також після закінчення університету (1906) працював при кафедрі загальної патології під керівництвом видатних вчених того часу – В.В. Підвисоцького, Л.О. Тарасевича, М.Г. Ушинського і В.В. Вороніна.

У 1909 році О.О. Богомолець захистив докторську дисертацію «До питання про мікроско-



О.О. Богомолець у студентські роки

пічну будову і фізіологічне значення надниркових залоз у здоровому і хворому організмі».

О.О. Богомолець відомий як неперевершений теоретик медицини, талановитий експериментатор, що не тільки висловлював сміливі ідеї, а й упроваджував їх у практику охорони здоров'я у вигляді наукових розробок (наприклад, антиретиккулярна цитотоксична сироватка або тривале зберігання донорської крові та інші).

Свої наукові розробки з ендокринології, онкології, фізіології та патофізіології Олександр Олександрович спрямовував у рекомендації з продовження тривалості людського життя.

Чому вперше на читаннях, присвячених О.О. Богомольцю, йдеться про шкіру? Чи справді шкіра заслуговує сьогодні на таку увагу? Так, адже це найбільший і багатофункціональний орган людського організму.



**Лук'янівська в'язниця у Києві.
Тут народився О.О. Богомолець**

Шкіра потребує більш уважного вивчення у плані її значення у забезпеченні життєдіяльності організму. Сьогодні уже ніхто не заперечує, що шкіра є також важливим імунологічним органом, а не тільки органом терморегуляції, пігменто- і вітаміноутвірним, захисним. Шкіра виділяє із організму з секретом потових і сальних залоз кінцеві продукти обміну речовин, виконує дихальну функцію (поглинає кисень і виділяє вуглекислий газ). Усе це мав на увазі О.О. Богомолець, коли згадував про шкіру в доповіді «Сто питань з проблеми алергії в сучасній патології і клініці».

Зі 100 питань про алергію кілька прямо стосувалися шкіри, зокрема феномена Артюса, феномена Шварцмана та органів-мішеней, чим у більшості випадків алергійних захворювань є шкіра.

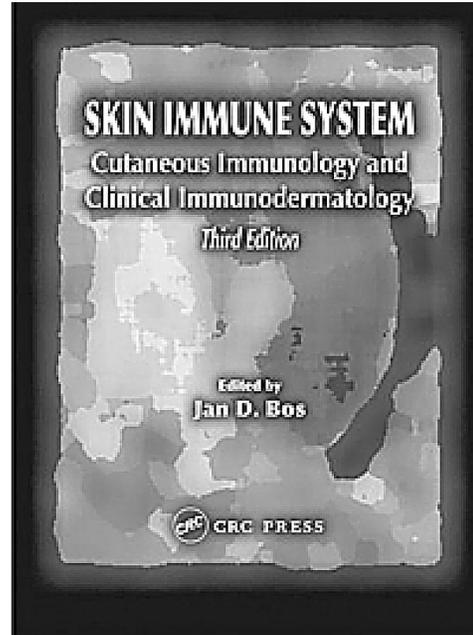
У 1941 році О.О. Богомолець створив перший у світі диспансер з боротьби із передчасною старістю, а в 1958-му на базі диспансеру було створено Інститут геронтології АМН СРСР, тепер НАН України. На жаль, під час створення Інституту геронтології не було враховано застереження Олександра Олександровича про шкіру як важливий орган обміну речовин та виведення з організму шлаків.

Парадокс полягає в тому, що до кінця ХХ сторіччя шкіра не входила до переліку органів імунної системи. Лише наприкінці ХХ сторіччя (у 1984 році) в статті «Шкіра — імунний орган» американські алергологи та дерматологи Едельсон і Фінк науково обґрунтували зарахування шкіри до органів імунної системи людини.



О.О. Богомолець — депутат Верховної Ради СРСР

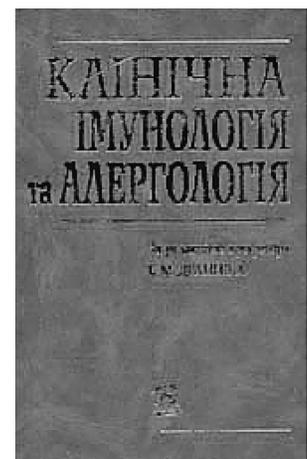
У 2004 році вийшла у світ монографія англійською мовою Jan D. Bos «Skin immune system», яка містить чітке наукове обґрунтування шкіри як імунного органа.

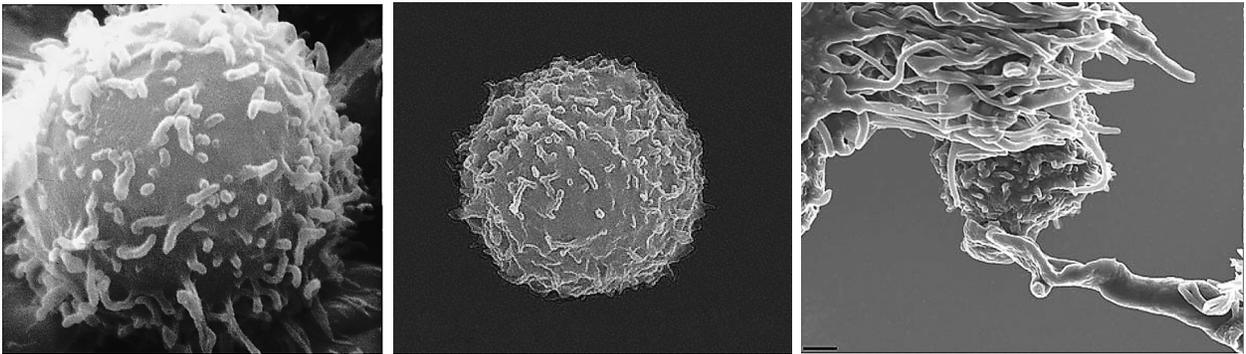


У підручнику за редакцією члена-кореспондента АМН СРСР професора М.Н. Зайка, виданому 1995 року, формулювання про шкіру як імунний орган немає, як і в підручнику за редакцією Г.М. Дранніка «Клінічна імунологія та алергологія» (2007).

Почали вивчати шкіру як імунний орган під час досліджень лімфом, які можуть уражувати різні системи організму. Було встановлено, що уражають шкіру лише лімфоми, пов'язані зі злоякісним переродженням Т-лімфоцитів, а В-лімфоми первинно у шкірі не розвиваються.

До 1984 р. вважали, що дозрівання Т-лімфоцитів відбувається в загрудинній залозі. Едельсон стверджує, що остаточно вони дозрівають в





Лімфоцити у різному функціональному стані

епідермісі, який, за його словами, є «вищою школою» стосовно Т-лімфоцитів, а загрудинна (вилочкова) залоза — лише «середня школа», в якій Т-лімфоцити проходять етап підготовки до зустрічі з кератиноцитами епідермісу.

Більше того, між Т-лімфоцитами, кератиноцитами та епітеліоцитами загрудинної залози існує спорідненість, зумовлена тим, що епідерміс і вилочкова залоза розвиваються з ектодерми і виконують схожу функцію в імунологічних реакціях.

Т-лімфоцит з кератиноцитами функціонально «співпрацювати» не може, якщо він не пройшов «навчання» в загрудинній залозі. Т-лімфоцит стає повноцінним з імунологічної точки зору лише після послідовного проходження кісткового мозку, загрудинної залози та епідермісу.

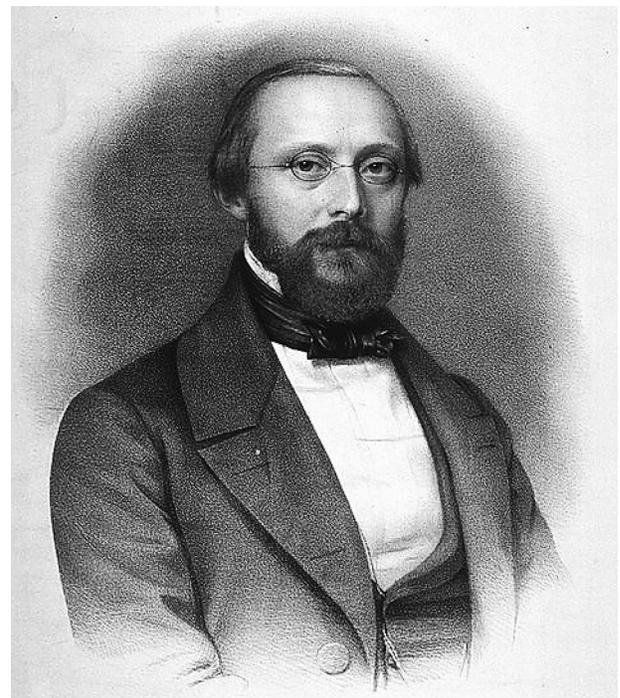
Таким чином, наукові пошуки відповідей на порушені у 1936 році О.О. Богомольцем 100 питань з проблеми алергії дали змогу в другій половині ХХ сторіччя після обґрунтування існування двох видів лімфоцитів встановити імунологічну функцію шкіри.

Бурхливий розвиток імунології і алергології та досягнення в цій сфері не зменшили кількості питань з проблем алергії, які порушив О.О. Богомолець. Їх навіть побільшало. Відповідь вчених на старі й нові запитання поглиблюють наші

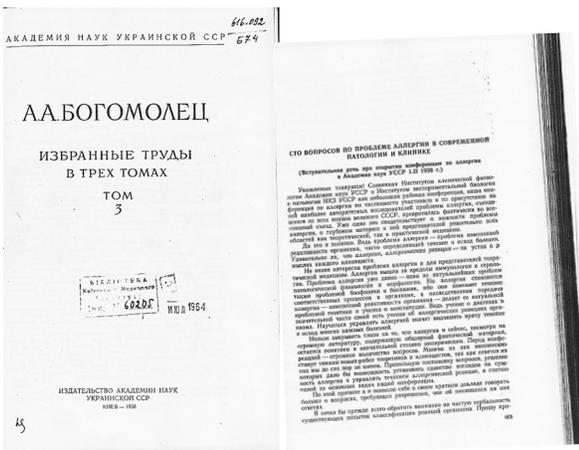
знання і сприяють розробленню і запровадженню нових ефективних методів лікування аутоімунних, імунологічних та алергічних хвороб.

Яскравим прикладом сучасного підходу до розв'язання проблем алергії з позицій академіка О.О. Богомольця є діяльність створеного з ініціативи ректора НМУ імені О.О. Богомольця, члена-кореспондента АМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, професора В.Ф. Москаленка на базі кафедри клінічної імунології та алергології з курсом дитячої імунології (завідувач кафедри — професор Г.М. Драннік) Інституту імунології та алергології на чолі з професором В.Є. Казмірчук.

Значний вплив на довголіття мають венеричні хвороби, насамперед сифіліс, який сьогодні доволі поширений. При сифілісі основний патологічний процес відбувається в кровоносних судинах (Р. Вірхов). Тому часто при тре-

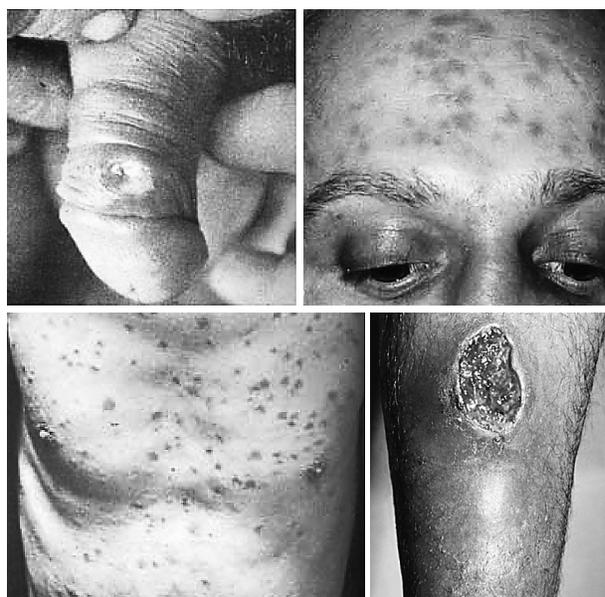


Р. Вірхов





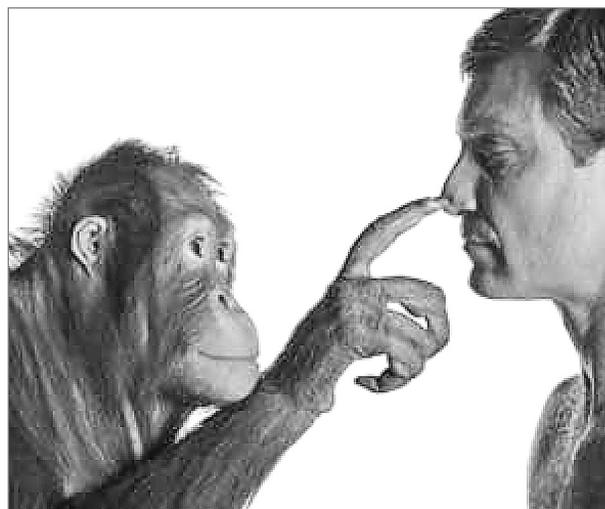
Третинний сифіліс



Стадії сифілісу: первинний, вторинний, третинний (гума)



Алегоричне античне зображення сифілітичного ураження



Сифіліс — «мавпа» всіх хвороб шкіри

тинному сифілісі реєструють аневризму аорти, сифіліс кровоносних судин мозку, інфаркт міокарда або атеросклероз і гіпертонічну хворобу (у 25–40 років).

Боротьба з поширенням сифілісу — це запобігання передчасній старості.

Щоб діагностувати сифіліс, треба знати шкірні хвороби і навпаки. Тому в середині XIX століття почалося об'єднання дерматології і венерології, створювали кафедри шкірних та сифілітичних хвороб.

Визнання імунологічної функції шкіри допомагає сьогодні пояснити різноманітність клініч-

них шкірних виявів хвороби (плями, папули, горбки, вузли, пустули, виразки).

Через 300 років після невдалого експерименту Пюнтера, який сказав, що сифіліс і гонорея є виявами однієї й тієї самої сифілітичної хвороби, коли моністична теорія перемогла дуалістичну, дослідження Рікора у 1830 році довели, що сифіліс жодного стосунку до гонореї не має. Вчений назвав його «мавпою» усіх хвороб шкіри, яких налічується сьогодні понад 1000 і які становлять 10 % усіх недуг людини.

Отже, проблема довголіття людини є надзвичайно складною, тож її не можна розглядати без урахування впливу шкіри та її хвороб на життєдіяльність організму з позицій вчення О.О. Богомольця.

А.Н. Беловол

Харьковский национальный медицинский университет

Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом

Ключевые слова

Псориаз, артериальная гипертензия, система азота оксида, дисфункция эндотелия.

Псориаз остается одной из актуальных проблем дерматологии в связи со значительной распространенностью этого хронического рецидивирующего заболевания, отсутствием четких представлений об этиопатогенезе, увеличением количества случаев тяжелого течения дерматоза, часто приводящего к инвалидизации [5, 7].

Согласно современным представлениям, псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, экспрессией молекул адгезии на эндотелиальных клетках, воспалением в дерме, усиленным ангиогенезом [3]. Эти процессы опосредуются, главным образом, активированными Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, синтезирующими различные хемокины и цитокины [4, 11]. В современном учении о псориазе важная патогенетическая роль отведена хроническому воспалению, которое наряду с иммунопатологической патогенетической «составляющей» (иммунопатологический характер воспаления) приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям [17].

Одним из распространенных проявлений псориазической болезни является поражение сердечно-сосудистой системы (почти у 39 % пациентов) [10]. Наиболее часто при псориазе встречаются артериальная гипертензия (АГ) — у 29 % (то есть в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции) [2, 18], нарушения углеводного, липидного обмена и поражение клапанов сердца (особенно при псориазическом артрите) [13, 14]. В связи с этим пациентов с псориазом можно отнести к группе риска, в которой высока вероятность выявления метаболического синдрома. К этой категории относятся люди как с начальными

признаками метаболического синдрома, так и с его осложнениями [8, 15]. Несомненный вклад в прогрессирующее поражение сосудов при метаболическом синдроме вносит дисфункция эндотелия, выражающаяся в снижении секреции азота оксида (NO) и повышении секреции мощнейшего вазоконстриктора — эндотелина-1.

Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем выстилающих сосудов клеток. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, выполняют разнообразные функции, в том числе селективную, транспортную и барьерную, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные процессы [1, 8]. Именно клетки эндотелия сосудов первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, циркулирующими иммунными комплексами, высоким гидростатическим давлением и т. д.

В литературе немногочисленны сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при псориазе, особенно в случаях коморбидного течения, не сформулирована точка зрения относительно первичности нарушений функции эндотелия [14, 16]. У больных псориазом мужчин установлено повышение уровня активности фактора Виллебранда на 35,8 %, увеличение содержания эндотелина-1 на 30,4 %, особенно при рас-

пространенном процессе, выявлении сердечно-сосудистой патологии, инсулинорезистентности и др. [6]. Цель исследования — определение функционального состояния эндотелия при псориазе на основании активности NO-синтазы (NOS) и метаболитов NO (NO_2 , NO_3 и S-нитрозотиола).

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 146 больных различными формами псориаза, из них 77 мужчин и 69 женщин в возрасте 18–72 лет. Средний возраст пациентов составил ($55,0 \pm 3,6$) года. Прогрессирующая стадия болезни диагностирована в 115 случаях, стационарная — в 31. Осенне-зимний тип псориаза установлен у 86 больных, летний — у 11, недифференцированный — у 49. Индекс распространенности и тяжести псориаза PASI составил от 13,4 до 26,2 баллов (в среднем $21,2 \pm 1,6$ балла). Легкая степень тяжести псориаза была у 69 больных, средняя — у 55 и тяжелая — у 22.

Начало заболевания в детском, подростковом возрасте и в 18–40 лет (I тип псориаза) отмечено у 56 (38,4 %) больных, было связано с генетической предрасположенностью, чаще провоцировано инфекциями, стрессом, обострением сопутствующей патологии. Псориаз II типа (в возрасте старше 40 лет) впервые возник у 90 (61,6 %) пациентов, ассоциировался с возрастанием частоты хронических заболеваний и нарушением обмена веществ. Длительность псориаза составляла от 4 до 10 лет, в среднем ($13 \pm 1,5$) года. Провоцирующими факторами заболевания стали стресс — у 36 (24,6 %) больных, очаговые инфекции — у 18 (12,3 %), травмы — у 16 (10,9 %), обострение сопутствующих заболеваний — у 41 (28,1 %), непереносимость лекарств — у 10 (6,8 %). У 102 (76,7 %) больных были повторные госпитализации в связи с обострением псориаза в течение последних трех лет.

АГ установлена у 54 больных, из них у 19 (35,2 %) диагностирована I степень, у 35 (64,8 %) — II степень. Длительность АГ составила ($7,2 \pm 1,8$) года. Степень риска сердечно-сосудистых осложнений оценена как очень высокая у 17 (31,5 %), высокая — у 21 (38,9 %) и средняя — у 16 (29,6 %) больных. Индекс массы тела (ИМТ) у 45 (83,3 %) пациентов составил ($27,2 \pm 3,2$) $\text{кг}/\text{м}^2$. Увеличение ИМТ до $33,4 \text{ кг}/\text{м}^2$, свидетельствующее о лишней массе тела, выявлено у 6 (11,1 %) пациентов, дефицит массы тела ($18\text{--}18,4 \text{ кг}/\text{м}^2$) — у 3 (5,6 %).

У обследованных больных выявлены следующие факторы риска развития псориаза: курение — у 65 (44,5 %), ожирение — у 16 (10,9 %), малоподвижный образ жизни — у 45 (30,8 %), злоупот-

ребление поваренной солью — у 61 (41,8 %), чрезмерное потребление жиров животного происхождения — у 49 (33,6 %), постоянные психоэмоциональные нагрузки — у 93 (63,7 %). Преобладали пациенты умственного характера труда — 92 (63,0 %), физическим трудом занимались 54 (37,0 %) больных. Заболевания пищеварительной системы (хронический гастрит, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) выявлены в 32 (21,9 %) случаях, дыхательной системы — у 29 (19,8 %), опорно-двигательного аппарата — у 44 (30,1 %).

Всем пациентам с псориазом проводили стандартное лечение в условиях дерматологического стационара (препараты кальция, тиосульфат натрия, АТФ, витамины группы В, гепатопротекторы, наружная терапия). При анализе особенностей медикаментозного лечения АГ отмечено, что ингибиторы АПФ получали 40 (74,1 %) пациентов, β -адреноблокаторы — 4 (7,5 %), антагонисты кальция — 10 (18,5 %).

Уровень базальной секреции NO, NOS и S-нитрозотиола определяли у больных псориазом (I группа, $n = 90$), у пациентов с псориазом и АГ (II группа, $n = 56$), у практически здоровых лиц (контрольная группа, $n = 26$). Забор крови для исследования проводили в первые дни пребывания больных в стационаре в утренние часы. При этом все пациенты находились в условиях одинаковой физической активности, не принимали антигипертензивных и препаратов, содержащих нитраты.

Стабильные метаболиты NO определяли биохимическим методом [9]. Принцип метода: NOS катализирует превращение L-аргинина в цитруллин и NO, который превращается в нитрит (NO_2) и нитрат (NO_3). Содержание метаболитов NO узнавали по методу L. Green с помощью реактива Griess. По увеличению содержания нитратов и нитритов в исследуемых пробах (после инкубирования) судили об активности суммарной (суммNOS) и индуцибельной NOS (iNOS). Активность эндотелиальной NOS (eNOS) определяли по формуле: $eNOS = \text{суммNOS} - iNOS$. Спектрофотометрическим методом определяли уровень S-нитрозотиола на основании способности NO окислять соединения, содержащие SH-группы [12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistica 7,0. При анализе материала для нормально распределенных величин рассчитывали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD), а в случае неравномерного распределения признака — медиану и процентиля.

Для оценки достоверности различий между двумя группами при нормальном распределении непрерывных величин использовали непарный критерий Стьюдента (t-критерий), в остальных случаях при сравнении двух групп — непараметрический U-критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

У всех больных псориазом установлено незначительное снижение среднего уровня NO₂ ((13,20 ± 1,32) мкМ/л, p < 0,05) и eNOS ((0,713 ± 0,024) пмоль/(мин · мг белка), p < 0,05), тенденция к повышению содержания NO₃ ((28,79 ± 2,41) мкМ/л, p > 0,05), выраженное увеличение активности iNOS ((0,411 ± 0,076) пмоль/(мин · мг белка), p < 0,01) и содержания S-нитрозотиола ((0,36 ± 0,07) ммоль/л, p < 0,01) в плазме крови относительно показателей у здоровых лиц. Анализ параметров базальной секреции NO по уровню его стабильных метаболитов, ферментов и нитрозотиола с учетом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии выявил более выраженные нарушения. Значительное уменьшение концентрации NO₂ ((12,67 ± 1,43) мкМ/л) и eNOS ((0,678 ± 0,039) пмоль/(мин · мг белка), повышение S-нитрозотиола ((0,43 ± 0,08) ммоль/л) в крови отмечено у больных псориазом и АГ (p < 0,05) относительно таковых у пациентов с псориазом.

Анализ плазменного уровня факторов, влияющих на эндотелийзависимую вазодилатацию с учетом возраста и пола, сопутствующей патологии больных псориазом не выявил существенных различий, однако следует указать тенденцию к снижению активности eNOS, уменьшению содержания стабильных метаболитов (NO₂ и NO₃) с увеличением возраста пациентов.

Для более детального изучения влияния нарушений сосудистого тонуса и изменений со стороны вазоактивного пула NO проанализированы показатели в зависимости от тяжести псориаза у пациентов I и II групп (таблица).

При изолированном псориазе легкой степени тяжести установлено нормальное содержание стабильных метаболитов NO, тенденцию к повышению активности обеих NOS и нитрозотиола. У больных I группы средней и тяжелой степени отмечено снижение уровня NO₂ и активности eNOS, повышение содержания NO₃ и нитрозотиола, активности iNOS в плазме крови (особенно при тяжелом псориазе) относительно показателей в контрольной группе. При сочетании псориаза и АГ выявлены аналогичные сдвиги параметров вазоактивного пула, но еще более значимые, свидетельствующие о дисфункции эндотелия и приводящие к ремоделированию сосудистой стенки. Обращает внимание резкое снижение концентрации NO₂ и активности eNOS, особенно при тяжелой степени дерматоза. Значения показателей NO₃, iNOS и S-нитрозотиола у пациентов с дерматозом средней и тяжелой степени достоверно превышали аналогичные у здоровых лиц, но не отличались от таковых у больных I группы.

Полученные данные свидетельствуют о дисфункции эндотелия и указывают на непосредственное вовлечение системы азота оксида в механизм развития микроциркуляторных нарушений при псориазе и сопутствующей патологии, а именно АГ, посредством регуляции сосудистого тонуса.

Исследования последних лет убедительно показали, что в незначительном количестве NO представляет по своей природе и механизмам

Таблица. Сравнительная характеристика состояния вазоактивного пула NO (M ± SD) у больных псориазом и при сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от степени тяжести дерматоза

Больные	NO ₂ , мкМ/л	NO ₃ , мкМ/л	eNOS,	iNOS,	S-нитрозотиол, ммоль/л
			пмоль мин · мг белка	пмоль мин · мг белка	
Псориаз:					
легкая степень (n = 43)	14,25 ± 1,46	25,01 ± 2,30	0,783 ± 0,036	0,204 ± 0,083	0,23 ± 0,03
средняя степень (n = 35)	13,48 ± 1,50	30,22 ± 2,65*	0,714 ± 0,03*	0,551 ± 0,10*	0,30 ± 0,06
тяжелая степень (n = 12)	11,20 ± 1,4*	33,05 ± 3,27**	0,651 ± 0,032**	0,727 ± 0,113**	0,60 ± 0,11**
Псориаз и АГ:					
легкая степень (n = 26)	14,06 ± 1,57	25,04 ± 2,48	0,764 ± 0,051	0,229 ± 0,097*	0,35 ± 0,05*
средняя степень (n = 20)	12,63 ± 1,38*	32,26 ± 2,71*	0,612 ± 0,044**	0,503 ± 0,105**	0,44 ± 0,07**
тяжелая степень (n = 10)	9,15 ± 1,11**	36,74 ± 3,03**	0,585 ± 0,032**	0,719 ± 0,118**	0,62 ± 0,10**
Контрольная группа (n = 26)	14,37 ± 1,65	24,20 ± 2,48	0,779 ± 0,045	0,193 ± 0,065	0,21 ± 0,04

Примечание. Различия достоверны между показателями у больных и здоровых лиц: * p < 0,05; ** p < 0,01.

действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма. Эта сигнальная молекула принимает участие в регуляции межклеточной коммуникации, нейротрансмиссии, иммунологической и антиоксидантной защите. Дефицит или избыток NO играет роль в патогенезе сахарного диабета, АГ, септического шока. В основе поражения сосудов при многих заболеваниях лежит эндотелиальная дисфункция, которая определяется как изменение концентрации химических посредников, синтезируемых эндотелиальными клетками, и уменьшение NO-зависимого вазодилаторного ответа на ацетилхолин.

У больных псориазом (как при изолированном, так и при сочетанном течении) изменяется активность окислительного метаболизма L-аргинина, сопровождающаяся уменьшением содержания нитритов и активности eNOS, незначительным повышением уровня нитратов и активности iNOS. Возможно, фенотипическое моделирование эндотелия, приводящее к развитию его дисфункционального состояния и ухудшению эндотелийзависимой вазодилатации, имеет определенные особенности при сочетании псориаза и АГ и объясняется снижением синтеза NO₂, повышенным депонированием и снижением биодоступности, что отражается в снижении активности eNOS и повышении содержания S-нитрозотиола в плазме крови. Дефицит NO обуславливает потерю протекторных свойств этого соединения, проявляющихся

увеличением толщины стенок артерий (в случае сочетания с АГ), а его гиперпродукцию без увеличения депонирования можно расценивать как защитную реакцию эндотелия у больных легкой и средней степенью псориаза. Подобная направленность в изменениях плазменного уровня факторов, относящихся к одной системе регуляции, объясняется, с одной стороны, развитием дефицита эндогенного NO вследствие снижения активности eNOS (при псориазе), с другой — тем, что в условиях ремоделирования сосудов при уменьшении диаметра повышается скорость кровотока для обеспечения достаточного объема крови, предотвращения хронической гипоксии, и в ответ на увеличивающееся напряжение сдвига происходит гиперсекреция NO. Увеличение уровня NO₃ и iNOS (при псориазе средней и тяжелой степени) указывает на состояние оксидативного стресса и нарушения антиоксидантной системы, что может усиливать дисфункцию эндотелия.

Выводы

У пациентов с псориазом, особенно при сочетании с АГ, выявлена дисфункция эндотелия, вероятно, связанная с нарушением активности окислительного метаболизма L-аргинина, проявляющаяся снижением биодоступности NO и высоким уровнем его инактивации, состоянием оксидативного стресса и нарушением антиоксидантного состояния.

Список литературы

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Международный журнал*.— 2001.— № 3.— С. 202–208.
2. Горбунцов В.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений псориаза у больных с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией // *Вестник дерматологии и венерологии*.— 1998.— № 2.— С. 51–53.
3. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*.— 2006.— № 1.— С. 14–19.
4. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Характеристика клеточного иммунитета у больных псориазом // *Сучасні інфекції*.— 2000.— № 2.— С. 55–60.
5. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазная болезнь.— Екатеринбург, 2002.— 150 с.
6. Кауд Д. Особенности эндотоксин- и липофлавонозависимой лимфоидной регуляции синтеза цитокинов IL-1β, IL-4 и TNFα эндотелиальными клетками сосудов у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом // *Дерматология и венерология*.— 2008.— № 1.— С. 34–39.
7. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза // *Дерматология и венерология*.— 2002.— № 2.— С. 3–11.
8. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома.— М.: Мультипринт, 2005.— 165 с.
9. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // *Клиническая лабораторная диагностика*.— 2005.— № 6.— С. 15–18.
10. Соколовский Е.В., Петухова А.В., Смирнова Т.С. Анализ заболеваемости псориазом в Санкт-Петербурге // *Журнал дерматовенерологии и косметологии*.— 2002.— № 2.— С. 6–9.
11. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2001.— Vol. 26, N 2.— P. 314–320.
12. Goldman R., Vlessis A., Trunkey D. Nitrosothiol quantification in human plasma // *Analytical Biochemistry*.— 1998.— Vol. 259, N 5.— P. 98–103.
13. Grzybowski P. Evaluation of glucose, insulin, C-peptide, uric acid serum levels in patients with psoriasis // *Pol. Merkur. Lekarski*.— 2001.— Vol. 11, N 6.— P. 495–498.
14. Henseler T., Christophers E. Disease concomitance in psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1995.— Vol. 32, N 6.— P. 982–986.
15. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA*.— 2002.— Vol. 288, N 12.— P. 2709–2716.
16. Sochorova R., Sinka L., Svecova D. Endothelial cells in the blood in psoriasis // *Bratisl. Lek. Listy*.— 2000.— Vol. 101, N 9.— P. 529–530.
17. Sommer D., Jenisch M., Suchan M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.*— 2006.— Vol. 298, N 7.— P. 321–328.
18. Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M. Psoriasis and cardiovascular disorders // *Przegl. Lek.*— 2002.— Vol. 59, N 10.— P. 844–847.

А.М. Біловол

Дисфункція судинного ендотелію у хворих на псоріаз

Представлено результати визначення функціонального стану ендотелію у хворих на псоріаз і супутню артеріальну гіпертензію на підставі активності NO-синтаз (NOS) і метаболітів азоту оксиду. Встановлено зміну активності окиснювального метаболізму L-аргініну, що супроводжується зменшенням вмісту нітриту і активності ендотеліальної NOS, незначним підвищенням рівня нітратів, активності індукційної NOS та нітрозотіолу, особливо в разі поєднання псоріазу з артеріальною гіпертензією.

A.N. Belovol

Disfunction of vascular endothelium at patients with psoriasis

The results of determination of the functional state of endothelium in patients with psoriasis and concomitant arterial hypertension on the basis of activity of the NO-synthase (NOS) and metabolites oxide of nitrogen are presented. The change of activity of the oxidizing metabolism L-arginin is set, attended with reduction of maintenance of nitrites and activity of endothelial NOS, by the insignificant rise of level of nitrates, activity of inducible NOS, nitrosothiol, especially at the psoriasis concomitant with arterial hypertension.

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Редермалізація — нова епоха anti-age терапії

В рамках виставки Intercharm пройшло заходження, котре ждали все спеціалісти в області естетическої медицини. Для боротьби со временем и процесами старения была представлена уникальная процедура новой эпохи инъекционного омоложения — редермалізація. Процедура производится инновационным препаратом Hyalual®, в состав которого входит гиалуроновая кислота и инновационный компонент для сферы anti-age терапии — сукцинат (янтарная кислота). Этот естественный метаболит цикла трикарбоновых кислот в синергии с гиалуроновой кислотой действуют на все без исключения патогенетические механизмы старения кожи. Это революционное открытие позволит косметологам получать более мощный и комплексный anti-age эффект за счет действия именно сукцината. Янтарная кислота активизирует метаболіческие процессы в коже, а также обеспечивает мощный антиоксидантный эффект. Докладчиками, которые исследовали действие препарата Hyalual® и его эффективность для омоложения кожи лица и тела, выступили мэтры эстетической медицины: В.А. Цепколенко, И.И. Медведева, С.И. Шармазан, а также профессор-биохимик — В.И. Коржов, который многие годы занимался исследованием биохимических и патогенетических механизмов старения и доказал кардинально иное anti-age действие уникальной формулы Hyalual® на кожу. Событие произвело ажиотаж среди косметологов и дерматовенерологов страны, а эффект редермалізації признали открытием столетия.

Подробную информацию, а также видеодоклады данной конференции вы можете посмотреть на сайте www.hyalual.com



В.В. Короленко

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Комбіноване застосування топічного стероїду та нанокосметичного препарату в дерматологічній практиці

Ключові слова:

Топічні стероїди, «Локоїд», нанокосметика, «Локобейз».

Глюкокортикостероїдні гормони (ГКС) є однією з найпоширеніших груп лікарських засобів для лікування ряду запальних дерматозів. Місцеве застосування глюкокортикостероїдних препаратів, що володіють потужним позитивним впливом на різні ланки патогенезу багатьох дерматозів, дає змогу впливати безпосередньо на вогнища ураженої тканини й у такий спосіб купірувати запальний процес у шкірі, не застосовуючи системного лікування. З іншого боку, навіть при місцевій гормональній терапії потрібна певна обережність через можливий розвиток побічних ефектів і вироблення резистентності до традиційних лікарських засобів [1].

Успіх лікування при призначенні топічних (місцевих) ГКС багато в чому визначається правильністю вибору препарату й адекватного використання його лікарських форм у кожному конкретному разі. Вибір кортикостероїдного засобу на тлі постійно зростаючого надходження на фармацевтичний ринок нових лікарських препаратів іноді здається для практичного лікаря досить складним завданням, що вимагає постійного поповнення спеціальних знань [3].

На вітчизняному ринку натеper присутня велика кількість кортикостероїдних препаратів для місцевого застосування. Може скластися помилкове враження, що всі вони приблизно однакові й немає великої різниці, який препарат використовувати. Однак такий підхід відчутно знижує клінічну ефективність лікування, підвищує ризик появи місцевих і системних небажаних реакцій (НР) і веде до

негативного ставлення до «гормональних препаратів» у населення. Розглянемо загальні принципи вибору місцевого кортикостероїдного засобу.

Місцеві ГКС, володіючи вираженою протизапальною, протисвербіжною й вазоконстрикторною дією, відрізняються не лише хімічною структурою синтетичного стероїду, але й силою впливу або потенційною активністю. З цього погляду існують класифікації місцевих стероїдних препаратів за силою дії, серед яких найбільш прийнятною є Анатомічна терапевтична хімічна класифікація (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC), яка поділяє ці препарати на чотири класи.

Препарати першого класу (слабкі) — гідрокортизон, преднізолон — застосовуються переважно для лікування дітей у віці до 6 міс, а також при слабо виражених запальних явищах у дорослих, особливо при локалізації вогнищ на обличчі, шиї й в області складок.

Препарати другого класу з помірною активністю — флуметазон, флукортолон — можуть бути призначені хворим за відсутності ефекту від застосування ГКС першого класу, а також при більше вираженому запаленні шкіри.

У хворих із наполегливим перебігом дерматозу, а також з метою швидкого усунення гострих запальних процесів доцільним є застосування місцевих ГКС третього класу (сильні ГКС) — наприклад, гідрокортизону бутирату.

Місцеві ГКС четвертого класу (дуже сильні) — наприклад, клобетазолу пропіонат — застосову-

ють винятково у випадках неефективності препаратів попередніх класів [7, 8].

Варто приділити увагу можливим НР у разі застосування місцевих ГКС. Ці реакції прямо пов'язані з активністю препарату, формою випуску, способом застосування й тривалістю використання.

Хоча в цілому місцеві ГКС вважаються безпечними, при тривалому або надмірному їхньому використанні в дорослих існує ризик розвитку НР. Необхідна виняткова обережність при дерматозах у дітей. У такому разі тривалість курсу лікування ГКС не повинна перевищувати 7 днів [2].

Застосування ГКС у ділянці обличчя, згинальних поверхонь або інших ділянок з тонкою шкірою може викликати атрофію шкіри й підвищену системну абсорбцію, тому такого застосування варто уникати. Ризик атрофії шкіри найвищий при використанні фторованих ГКС (такі як флуоцинолону ацетонід, триамцинолону ацетонід, солі бетаметазону). Імовірно, це пов'язане з інгибуванням функції фібробластів, які синтезують важливі структурні компоненти дерми. Атрофія клінічно виявляється у вигляді блискучої, зморшкуватої шкіри, що стає прозорою, з видимою васкуляризацією [4].

ГКС не повинні застосовуватися на шкірі періорбітальної ділянки через небезпеку розвитку глаукоми. Кортикостероїди також інгибують процес загоєння ран. Тому дані препарати не слід застосовувати в ділянці виразок, що гояться.

Місцеві ГКС застосовують один або два рази на день, тривалість їхнього використання звичайно обмежується 3–4 тижнями безперервної терапії. Однак частота й тривалість лікування можуть істотно варіювати залежно від активності препарату, ділянки ураженої шкіри, а також тактики лікаря й комплаєнсу пацієнта.

Тривале застосування місцевих ГКС підвищує ризик розвитку НР, хоч не завжди є ефективнішим. Наприклад, пацієнти з більшою тривалістю захворювання, які використовували вищі дози ГКС, мають тенденцію до більшої частоти телеангіектазій.

Застосування місцевих ГКС також може викликати появу стрій (смуг розтягання), які негативно сприймаються пацієнтами як косметичний дефект. Також може розвинути тахіфілаксія (зниження ефективності місцевих ГКС при повторному застосуванні).

Крім того, після припинення лікування місцевими ГКС, особливо після тривалого застосування, може розвинути феномен відміни — загострення або рецидив дерматозу. Цей феномен може бути наслідком викликаного кортикостероїдами Ig-опосередкованої гіперчутливості, особ-

ливо після припинення їхнього застосування, що призводить до посилення типового для гострої фази atopічного дерматиту Th₂-відповіді. Тому місцеві ГКС варто відмінити поступово, зменшуючи активність препаратів або кратність застосування.

При поширеному дерматиті слід дотримуватися обережності через ризик розвитку системних НР внаслідок абсорбції великої кількості ГКС. Підвищена абсорбція ГКС може призвести до серйозних наслідків, у тому числі пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи й синдрому Кушинга. У дітей системна абсорбція може також призводити до порушення секреції гормону росту й, відповідно, затримки росту. При тривалому лікуванні ГКС у дитини варто контролювати рівень кортизолу в плазмі крові й стежити за ростом [1, 3].

Використання місцевих ГКС також може викликати алергійний контактний дерматит. За оціночними даними, у 5 зі 100 пацієнтів відзначається алергія на місцеві ГКС, найчастіше з ознаками застійного дерматиту й утворенням виразок на нижніх кінцівках.

У всіх випадках поза залежністю від захворювання шкіри для зниження ризику розвитку НР топічних ГКС звичайно рекомендують при досягненні клінічного ефекту припинити застосування зовнішнього ГКС [8].

Більшість ГКС для місцевого застосування є рецептурними препаратами, однак досить часто виникає ситуація, коли пацієнт просить провізора порадити йому яку-небудь «гормональну мазь» для зняття симптомів гостро виниклого дерматиту (наприклад, після укусу комахи, контактної алергійної реакції й т. д.). У подібних випадках варто рекомендувати топічні ГКС, які мають безрецептурний статус. Не слід рекомендувати пацієнтам для самолікування галогенізовані топічні стероїди старого покоління, такі як триамцинолону ацетонід і флуоцинолону ацетонід, у зв'язку з високим ризиком розвитку НР, у першу чергу атрофії шкіри [5].

При наявності галогену в молекулі стероїдного препарату відбувається уповільнення метаболізму стероїду (таким чином, препарат довше існує в активній формі) і зменшення зв'язування препарату із транскортином у крові (тому збільшується вільна, біологічно активна фракція препарату). Отже, ризик НР у галогенізованих препаратах вище.

Останнім часом з'явилося нове покоління місцевих ГКС, що не містять у своїй структурі галогенів (негалогенізовані), що робить їх значною мірою вільними від багатьох із зазначених НР. Ці препарати вдало поєднують у собі високу тера-

педичну ефективність сильних ГКС і мінімальний ризик розвитку НР, наближаючись за цим параметром до природного ГКС гідрокортизону. Вони можуть використовуватися в дитячій практиці, застосовуватися на будь-якій ділянці шкірного покриву, а при хронічних процесах — як тривалого курсового лікування. Одним з таких негалогенізованих топічних ГКС є гідрокортизону бутират («Локоїд»). Він містить гідрокортизон, етерифікований масляною кислотою в положенні C₁₇ (гідрокортизону 17-бутират). «Локоїд» належить до групи сильних топічних ГКС [9, 12].

Завдяки високому вмісту ліпідів роговий шар служить резервуаром для гідрокортизону бутирату. Після місцевого застосування у відповідній лікарській формі (ЛФ) гідрокортизону 17-бутират абсорбується шкірою, де він швидко й значною мірою перетворюється на менш активну форму гідрокортизону 21-бутират. На наступному етапі ця сполука розпадається до гідрокортизону й масляної кислоти. Лише невелика кількість гідрокортизону 17-бутирату проникає в системний кровообіг і швидко метаболізується в печінці до гідрокортизону й масляної кислоти. Оскільки «Локоїд» активно метаболізується в шкірі, його ефекти обмежені лише епідермісом, і системна абсорбція вихідного ГКС залишається мінімальною. Із цим пов'язана низька частота НР у разі застосування «Локоїду» порівняно із фторованими ГКС.

Лікарські форми «Локоїду»

Надзвичайно важливим аспектом фармакотерапії дерматозів є вибір відповідної лікарської форми (ЛФ). Лікарська основа може мати зволожуючі властивості й впливати на абсорбцію препарату. Щоб справити терапевтичний ефект, топічний ГКС повинен досягти «точки прикладення», де він виявить свою дію. Такою «точкою прикладення» для них є клітини епідермісу. Ступінь проникнення препарату максимальний у разі застосування ГКС у формі мазі, значно менший — у формі крему й зовсім незначний — у формі розчину (лосьйону). Суха шкіра малодоступна для проникнення зовнішнього ГКС, але мацерація й зволоження рогового шару епідермісу мазевою основою в кілька разів збільшують проникність шкіри. Тому при хронічних дерматозах, що супроводжуються сухістю, лущенням, ліхенізацією, доцільніше застосовувати мазі. При гострих процесах з набряком, везикуляцією, мокнуттям перевага надається лосьйонам, аерозолям і кремам. На волосисту частину голови, обличчя, складки бажано наносити лосьйони, аерозолі, гелі й креми, що не містять жирової основи. При сильно інфільтрованих

процесах збільшення концентрації й глибини проникнення препарату в шкіру можна досягти шляхом нанесення ГКС у вигляді компресу (під оклюзійну пов'язку).

«Локоїд» випускається у вигляді кількох ЛФ з концентрацією гідрокортизону бутирату 0,1 %. Три ЛФ — креми, мазь — добре відомі й широко застосовуються в дерматології, ще дві ЛФ — ліпокрем і крело є специфічними для «Локоїду» [7, 10, 11].

Креми зазвичай містять 30–70 % жиру, диспергованого в 70–30 % води. Вони застосовуються при мокнучих та ексудативних процесах, оскільки допускають випаровування вологи з поверхні шкіри, а точніше — з рогового шару, за рахунок чого досягається сприятливий охолоджуючий та підсушуючий ефект. Вони також зручні для застосування там, де ділянки шкіри стикаються між собою (пахова, анальна ділянка, пахові западини, згинальні поверхні, наприклад, ліктьова й підколінна ямки).

Пацієнти нерідко віддають перевагу саме крему, оскільки він нежирний і практично невидимий після нанесення. З цієї причини крем іноді використовується навіть у тих випадках, коли більше підходить інша ЛФ, що підтримувала б достатню гідратацію шкіри. У деяких країнах до 80 % місцевих ЛФ для лікування захворювань шкіри складають креми. Однак повторне застосування кремів може викликати появу сухості шкіри.

ЛФ типу «жири у воді» складаються із дрібних крапель жирів, диспергованих у воді. Крему на підставі «жирів у воді» зручніші й більш прийнятні з косметичної точки зору, ніж форми на підставі «води у жирах», оскільки вони є менш жирними й легше змиваються.

Основа мазі містить від 70 до 100 % жирів (мазь «Локоїд» містить 100 % ліпідів). Ліпіди замінюють собою порушений ліпідний шар епідермісу, наприклад, при atopічному дерматиті (АД), і допомагають відновити бар'єрну функцію шкіри. Жири зменшують надходження алергенів, подразників і мікроорганізмів, а також знижують трансдермальну втрату води, що у разі надмірності призводить до сухості шкіри (ксероз).

Основним недоліком мазей є жирність шкіри після нанесення, що спричиняє дискомфорт пацієнтам і залишає плями на одязі. У зв'язку із цим пацієнти можуть віддавати перевагу кремам, незважаючи на низький зміст у них ліпідів, недостатній для запобігання сухості шкіри й відновлення її бар'єрної функції. Застосування мазей небажано там, де відбувається зіткнення двох ділянок шкіри й у вогнищах гострих, везикуляр-

них або мокнучих уражень, однак ця ЛФ підходить для більшості інших ділянок шкіри.

Хоча ЛФ на підставі «води у жирах» складніші у разі застосування порівняно з формами на підставі «жирів у воді», багато препаратів у складі мазей будуть ліпше вивільнятися саме із цих ЛФ. Вони також більшою мірою мають зволожуючі властивості, оскільки створюють бар'єр на шляху втрати рідини з рогового шару шкіри.

Лосьйони, емульсії призначені для застосування на ділянках з волосяним покривом, таких як волосиста частина голови, де використання мазей і кремів непрактичне й неприйнятне з косметичної точки зору. Лосьйони з місцевими ГКС зазвичай готують на підставі спиртів, бо ГКС є практично нерозчинними у воді. Перевагами лосьйонів є їхня простота в застосуванні, особливо на ділянках з волосяним покривом, а також відсутність слідів препарату на шкірі після нанесення. До недоліків належать відчуття печіння й сухості шкіри. У зв'язку із цим для зменшення ефекту, що підсушує, деякі ЛФ, наприклад розчин «Локоїду», містять гліцерин.

«Локоїд Ліпокрем» — це унікальна ЛФ крему на підставі «жирів у воді», що містить 70 % ліпідів і 30 % води й має властивості й крему, і мазі.

Високий вміст ліпідів надає ліпокрему «Локоїду» властивості, які роблять його подібним до мазі в плані відновлення бар'єрної функції шкіри й зменшення її сухості. Вміст води, що є зовнішньою фазою в складі форми, надає ліпокрему косметичні властивості, схожі із кремом, — він практично невидимий на шкірі, не залишає плям після нанесення й легко змивається.

Ці косметичні властивості роблять ліпокрем більше прийнятним для пацієнтів порівняно з маззю й підвищують комплаєнс. Слід зазначити, що в ході недавнього клінічного дослідження «Локоїду» у формі ліпокрему в пацієнтів 5–13 років з екземою або АД від помірного до тяжкого ступеня в жодному разі після лікування не спостерігалось ознак пригнічення функції кори надниркових залоз.

Шкірна емульсія «Локоїд Крело» являє собою суспензію «жирів у воді», що містить 85 % води й 15 % ліпідів. Суспензію «жирів у воді» частіше називають кремом, якщо вона має високий вміст ліпідів, і молочком, якщо ліпідів мало. «Локоїд Крело» не належить однозначно до жодної із цих категорій, тому для його опису був створений термін «крело», тобто кремний лосьйон. Він призначений для використання на великих поверхнях ексудативного ураження шкіри й для застосування на шкірі з волосяним покривом.

Наявність різноманітних ЛФ дає можливість застосовувати «Локоїд» при різних захворюван-

нях шкіри й різному характері патологічного процесу (наприклад з явищами ексудації або ліхеніфікації та ін.). Розмаїтість ЛФ підвищує зручність використання «Локоїду» пацієнтами й сприяє високій косметичній прийнятності лікування.

Розходження в ефекті залежать від низки інших чинників, включаючи оклюзію, біодоступність самого стероїду, жиророзчинність, коефіцієнт розподілу нанесеного продукту. Все це враховується виготовлювачами ліків, що внаслідок тривалих, кропітких досліджень призводить до створення добре збалансованих препаратів для зовнішнього застосування, які мають максимально можливу терапевтичну ефективність.

У зв'язку із цим необхідно мати на увазі, що нерідко практиковане лікарями «розведення» патентованих засобів шляхом додавання у них додаткових інгредієнтів нібито з метою зменшення можливих НР стероїдів категорично не рекомендується. Ці маніпуляції неминуче призводять до порушення стабільності й розбалансування системи й непередбачено змінюють біологічну активність і біодоступність препарату. Крім того, внесені «розріджувачі» можуть призводити до мікробного забруднення лікарського засобу. Все це в цілому не тільки однозначно знижує терапевтичну ефективність, погіршує переносність препарату, а й може стати причиною серйозних ускладнень.

Відновлення бар'єрної функції шкіри

Нині встановлено, що при багатьох хронічних дерматозах, насамперед при atopічному дерматиті, екземі, псоріазі, мають місце серйозні порушення бар'єрної функції шкіри. Основним компонентом у регуляції бар'єрної функції шкіри є роговий шар епідермісу.

Порушення його цілісності супроводжується трансепідермальною втратою води, підвищенням ризику проникнення різних мікроорганізмів, зниженням концентрації натурального зволожуючого чинника. Для запобігання порушень і підтримки функцій шкірного бар'єра важлива підтримка на поверхні шкіри оптимального рівня рН — 4,5–5,3. При підвищенні рівня цього посилюється десквамація епітелію, відбувається потоншення шкіри й уповільнюється відновлення шкірного бар'єра.

Сучасний засіб базового догляду за ушкодженою шкірою повинен не лише швидко й активно відновлювати гідратацію шкіри, а й володіти реліпідізуючою дією. Саме такою двокомпонентною дією володіє дерматокосметичний засіб серії «Локобейз» — «Локобейз ріпеа».

Він являє собою емульсію типу вода в олії з дуже високим вмістом ліпідів (близько 63 %).

Відмінною рисою препарату є вміст есенціальних ліпідів, ідентичних ліпідам рогового шару: холестерину, цераміду, вільних жирних кислот (олеїнової, пальмітинової) у співвідношенні, оптимальному для прискореної репарації шкірного бар'єра.

Другою важливою інновацією препарату є вміст у ньому наночастинок твердого парафіну, які сприяють переносу есенціальних ліпідів у глибокі шари епідермісу. Разом з рідким парафіном і вазеліном вони створюють захисну мантію, перешкоджаючи проникненню зовнішніх подразників. Крім того, вони справляють матуючу дію, що поліпшує косметичні властивості крему.

«Локобейз» ріпеа» дає змогу досягти ліпшого результату при лікуванні хронічних дерматозів, завдяки відновленню гідратації шкіри й поповненню її ліпідного складу. Це сприяє усуненню дисфункції шкірного бар'єра й попереджає його подальше ушкодження. Його використання корисне як у період загострення захворювання для купірування запалення й свербіжу, так і для відновлення функції шкірного бар'єра в період ремісії. Постійне його застосування дає змогу збільшити період ремісії, зменшити тривалість використання топічних стероїдів, уникнути їхніх

побічних дій. Зокрема, включення «Локобейз ріпеа» істотно підвищує ефективність протизапальної терапії (топічні стероїди) у дітей із наполегливим, часто рецидивуючим атопічним дерматитом. Поєднане застосування «Локоїду» й «Локобейзу ріпеа» дає змогу швидко й ефективно купірувати загострення запальних дерматозів, мінімізувати ризик розвитку небажаних реакцій, синдрому відміни й зменшити кількість загострень [6, 13].

Висновки

Кортикостероїдні препарати на сьогодні посідають значне місце у практиці лікарів-дерматологів. У нинішніх соціально-економічних умовах дуже важливо враховувати економічну доступність лікарських засобів, яка повинна адекватно корелювати з клінічною ефективністю. Оптимальним вибором з цієї позиції є препарат «Локоїд», який випускається у п'яти лікарських формах — крему, мазі, лосьйону, ліпокрему та крело. Його застосування у поєднанні з нанокосметичним засобом «Локобейз» дає змогу досягти доброго клінічного результату та забезпечити високий комплаєнс, що сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів.

Список літератури

1. Белоусова Т.А., Кочергин Н.Г. Кортикостероидные препараты для наружного применения // Рос. журн. кожн. и венерич. бол. — 1998. — № 3. — С. 78–79.
2. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. «Локоид» в терапии хронических воспалительных заболеваний кожи у детей // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2008. — № 2. — С. 46–49.
3. Кутасевич Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов // Журн. дерматол. и венерол. — 2000. — № 1 (9). — С. 95–99.
4. Маштакова И.А. Применение локонида в наружной терапии больных псориазом и атопическим дерматитом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2002. — № 1. — С. 27–29.
5. Монахов С.А., Иванов О.Л. Современные принципы лечения больных хроническими воспалительными дерматозами: опыт применения мази гидрокортизона 17-бутират («Локоид») // Рос. журн. кожн. и венерич. бол. — 2007. — № 2. — С. 57–58.
6. Монахов К.Н., Очеленко С.А. Применение увлажняющих средств при нарушении кожного барьера // Клини. дерматол. и венерол. — 2009. — № 1. — С. 74–77.
7. Проценко Т.В. Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2009. — № 2. — С. 31–34.
8. Проценко Т.В., Проценко О.А. Особенности наружной терапии при осложненных формах аллергических заболеваний кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2009. — № 3. — С. 32–36.
9. Соколовский Е.В., Монахов К.Н., Романова О.Л. и др. Исследование эффективности и безопасности 0,1 % мази гидрокортизона бутирата у взрослых пациентов с атопическим дерматитом и экземой различной степени тяжести // Клини. дерматол. и венерол. — 2007. — № 4. — С. 86–87.
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. — Vol. 24. — P. 81–84.
11. Fowler J.F.Jr., Fransway A.F., Jackson J.M., Rohowsky N. Hydrocortisone butyrate 0,1 % cream in the treatment of chronic dermatitis // Cutis. — 2005. — Vol. 75 (2). — С. 125–131.
12. Pierard G.E. Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid), a thirty-year ongoing innovative drug // Rev. Med. Liege. — 2006. — № 61 (2). — P. 128–130.
13. Takagi Hajime, Maeda Manabu, Yoneda Kazufumi et al. Clinical Evaluation of Efficacy of Locobase REPAIR for Treatment of Atopic Dermatitis and Asteatotic Eczema in Children // J. Skin Res. — 2004. — Vol. 3 (3). — P. 306–315.

В.В. Короленко

Комбинированное применение топического стероида и нанокосметического препарата в дерматологической практике

В статье представлены литературные данные о применении топического стероида («Локоид») и нанокосметического препарата («Локобейз») в дерматологической практике.

V.V. Korolenko

Combined application of topical steroid and nanocosmetical preparation in dermatological practice

Literature data on application of topical steroid (Locoid) and nanocosmetical preparation (Locobase) in dermatological practice are presented.



Л.Д. Калюжная

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

Следует ли считаться с системными побочными эффектами топических кортикостероидов?

Ключевые слова

Топические кортикостероиды, заболевания кожи, побочные эффекты, системное действие.

Появление топических кортикостероидов в 1952 году произвело в лечении заболеваний кожи ощутимый переворот. Противовоспалительный эффект этой группы препаратов как при острых, так и при хронических заболеваниях кожи сегодня широко известен клиницистам. Первым стероидом, примененным на коже с терапевтической эффективностью, был гидрокортизон. Следующим шагом стало улучшение терапевтической эффективности путем индукции двойной связи между первой и второй молекулами углерода. В последующем усилила эффект этих препаратов галогенизация фтором или хлором, что позволяет формуле противостоять метаболизации. Стероиды второго поколения стали триамциналон ацетонид, фторадренолон и флуметазон, которые к тому времени уже приобрели достаточную коммерческую популярность. В последующем стероидами третьего поколения стали бетаметазона валерат и флуцинолон. Следует подчеркнуть, что галогенизация препарата влечет за собой системные и местные побочные эффекты, поэтому появление гидрокортизона-17-бутирата и гидрокортизона-17-валерата приводило к гидролизу эфиров на уровне кожи, а затем и в крови. Именно эти нефторированные местные стероиды отнесены к четвертому поколению топических кортикостероидов. Стероиды пятого поколения в виде бетаметазона дипропионата и клобетазола пропионата обладают сильным противовоспалительным действием, но и с возможностью развития местных и системных эффектов. Не содержащий фтор стероид буденозид относится к препаратам шестого поколения. В последние годы разработаны топические стероиды седьмого поколения, к которым от-

носится и мометазона фуруат, занявший активную позицию на нашем отечественном рынке. Активное развитие этого направления фармакологии привело к появлению современных стероидных соединений, которые обеспечивают мощное противовоспалительное действие и сводят к минимуму побочные эффекты. Недавно открытые препараты седьмого поколения реализуют это требование к кортикостероидам.

Глюкокортикоиды воздействуют на различные ткани и типы клеток на тканевом, клеточном и внутриклеточном уровнях. Эффекты всех составных частей механизма действия стероидов проявляются и в коже. В эпидермисе здоровой кожи человека и в фибробластах, расположенных в дерме, имеются специфические для кортикостероидов рецепторы. Особенность взаимодействия кортикостероидов и фибробластов обеспечивают антипролиферативный эффект. Влияние кортикостероида на кератиноциты уменьшает высвобождение интерлейкинов. И наконец, глюкокортикостероиды реализуют иммуносупрессивное действие на В- и Т-лимфоциты.

Сила топического стероида классифицируется на вазоконстрикторной реакции, которая определяется по кожной вазоконстрикции (так называемый отбеливающий эффект) у здоровых лиц. Таким образом, были выделены 7 групп топических стероидов, начиная со сверхвысокой (группа 1) до низкой потенции (группа 7). В настоящее время классификация топических кортикостероидов выделяет следующие семь классов топических кортикостероидов: класс I — сверхсильные, класс II — очень сильные, классы III, IV, V, VI — средней силы, класс VII — низкой силы.

Для лечения очаговой алопеции, резистентного атопического дерматита, дискоидной красной волчанки, гиперкератотической экземы, красного плоского лишая, склеротического лишая, простого хронического лишая, нумулярной экземы, тяжелого контактного дерматита, тяжелой экземы кистей рекомендуют топические кортикостероиды высокой силы (группы 1–3). Сильные и сверхсильные стероиды противопоказаны на лице, в паховой и подмышечной областях, под повязку, а применяют их в порядке исключения на непродолжительный период.

Средней силы топические стероиды (группы 4 и 5) применяют при сильном анальном воспалении, сухой экземе, атопическом дерматите, склеротическом лишее вульвы, себорейном дерматите, нумулярной экземе, тяжелом интертриго, тяжелом дерматите.

При пеленочном дерматите, дерматите век, лица, интертриго, перианальном воспалении эффективны топические стероиды низкой потенции (группы 6 и 7).

Алгоритм использования в дерматологии топических кортикостероидов разной силы воздействия, предложенный некоторыми авторами, на наш взгляд, спорен при перечислении дерматозов, чувствительных к местным кортикостероидам [3]. Так, в группу дерматозов, для лечения которых требуются очень сильные местные кортикостероиды, введены: ладонно-стопный псориаз, простой хронический лишай, дисгидроз, плоский лишай, кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз, саркоидоз, келоиды. Представляется необоснованным предложение лечить топическими кортикостероидами такие дерматозы, как кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз, саркоидоз. Совершенно очевидно, не решит проблему дисгидроза постоянное смазывание ладоней и стоп кортикостероидами.

В группу дерматозов, для лечения которых требуются сильные местные кортикостероиды, по мнению этих авторов, вошли: атопическая экзема, монетовидная экзема, контактный дерматит, мастоцитоз, красная волчанка, парапсориаз, гнездная алопеция. При мастоцитозе у детей назначение топических кортикостероидов нежелательно в связи с временным эффектом и возможностью системных эффектов.

Обоснованно названы следующие дерматозы, для лечения которых требуются умеренно сильные кортикостероиды: псориаз интертригинозный, атопическая экзема у детей, себорейная экзема, солнечный ожог, анальный зуд, зуд вульвы и мошонки, розовый лишай Жибера.

Как полагают американские авторы, несмотря на частое применение топических стероидов, кли-

нически оправдано назначение их при следующих заболеваниях: псориаз, витилиго, экзема, фимоз, острый радиационный дерматит и склероатрофический лишай [1]. Доказано ограниченное применение стероидов при мелазме, хронической идиопатической крапивнице и очаговой алопеции.

Подобно системным кортикостероидам топические кортикостероиды могут давать побочные эффекты. Все они заключаются в атрофиях, ломкости сосудов, пурпуре, линейных псевдорубцах, телеангиэктазиях, изъязвлениях. Топические кортикостероиды при инфекциях увеличивают риск осложнения кожной инфекции. Кроме того, к побочным эффектам можно отнести гиперпигментацию, гипертрихоз, гипопигментацию, перiorальный дерматит, фотосенсибилизацию.

При изучении негативных кожных проявлений наружных средств учитывают отрицательные эффекты и возможную малигнизацию. Осложнения со стороны кожи, связанные с топическими кортикостероидами: атрофия кожи, телеангиэктазии, растяжки, эритема лица, стероидная розацеа, гипопигментация, инфекция, задержка заживления ран.

Кожные осложнения, спровоцированные действием топических кортикостероидов, могут быть ранними или поздними, зависят от силы препарата и продолжительности применения, локализации процесса, а окклюзионная повязка увеличивает риск.

Известны два пути проникновения веществ через эпидермис: через такие придатки кожи, как пилосебоцейное образование и потовые железы, а также трансэпидермально. Путь проникновения может быть один. Вообще вскоре после нанесения топического агента абсорбция происходит в основном через придатки.

При изучении чрезкожной абсорбции следует различать три существенных последовательных образования:

- метаболически инертный роговой слой;
- ниже расположенный активный эпидермис;
- и ниже — дерма.

Наиболее поверхностный роговой слой является основным барьером для диффузии веществ извне и потери воды изнутри. Толщина этого слоя составляет от 10 до 30 микрон в зависимости от анатомического расположения. Клетки и клеточные стенки кератиноцитов состоят в основном из филаментов белков и липидов. Это доказывает, что водорастворимые вещества проникают трансцеллюлярно через удерживающие воду, богатые белками филаменты, тогда как липиды проникают через богатые липидами участки. К факторам, способствующим проникновению чрезкожно токсич-

ческих веществ, следует отнести физическое состояние рогового слоя и свойства лекарств [7, 8]. Прежде всего несомненное значение имеет возраст, так, у младенцев и детей возможность чрезкожной абсорбции значительно выше и неспособность к детоксикации как оральных, так и парентеральных препаратов обусловлена ферментной незрелостью. Физиологические параметры индивидуума определяют возможности абсорбции. Так, показана зависимость степени перкутанной абсорбции от степени вазоконстрикции, что определяет и вероятность сосудистого ответа. Влияют на абсорбцию и внешние факторы. Установлено, что терапевтическая эффективность гидрокортизона значительно возросла при нанесении препарата под пленку. Этот феномен объясняется прекращением перспирации и повышением температуры. Подобный эффект развивается под действием ультрафиолетовых лучей предположительно путем разрушения эпидермальных клеток. Отрицательный побочный эффект от нанесения на кожу потенциально токсичных медикаментов зависит от концентрации, количества аппликаций за сутки, продолжительности экспозиции, площади нанесения. Установлено, что мазь с кортикостероидом биологически более активна, чем аналогичный крем или лосьон [10].

Топические кортикостероиды могут индуцировать системные реакции, особенно при нанесении их при эритродермии и распространенном псориазе под окклюзионную повязку.

Кроме кожных осложнений, топические кортикостероиды могут давать системные осложнения в виде гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой супрессии, глаукомы, септического некроза головки бедренной кости, гипергликемии, гипертонии. Даже применение свыше нескольких месяцев мазей с гидрокортизоном индуцирует эффект увеличения глюкозы крови.

Побочные системные эффекты топических кортикостероидов: действие на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (ГГАС); влияние на метаболизм глюкозы; развитие синдрома Кушинга; влияние на рост; влияние на внутричерепное давление.

Были отслежены нежелательные экзогенные эффекты на ГГАС путем исследования функции конечного органа этой системы при применении топических кортикостероидов. С этой целью проводили стимуляцию косинтропином в начале и в конце лечения с определением уровня сывороточного кортизола через 30 и 60 мин после стимуляции.

Из других возможных осложнений топических кортикостероидов следует отметить: присо-

единение инфекций кожи, в том числе грибковых, их обострение; задержка заживления открытых или хирургических ран. Применение топических кортикостероидов в периорбитальной области может обусловить увеличение внутриглазного давления.

Системная абсорбция топических кортикостероидов может привести к обратимой супрессии ГГАС с возможной глюкокортикоидной недостаточностью после лечения [9]. У некоторых больных в результате системной абсорбции топических кортикостероидов иногда развивается после лечения синдром Кушинга, гипергликемия, глюкозурия.

При нанесении топических кортикостероидов на большие поверхности или при окклюзионной повязке больных следует обследовать для исключения супрессии ГГАС. Такое обследование может заключаться в стимуляции с использованием АКТГ, определением в плазме кортизола или свободного кортизола в моче [4]. Методически изучение супрессии ГГАС под влиянием топических кортикостероидов включало: использование 10 продуктов (8 топических кортикостероидов и 2 топических комбинированных продуктов); проведение 11 исследований; возраст больных от 3 месяцев до взрослого; открытые исследования; использование теста стимуляции косинтропином. Изучено действие средней силы кортикостероидов (предникарбат («Дерматоп»), флутиказон (крем «Кутивейт»), бетаметазона дипропиат (крем и лосьон «Дипрозон»), сильные кортикостероиды (бетаметазона дипропиат (крем и мазь «Дипролен»)) и сверхсильные кортикостероиды (клоксацилин (лосьон «Клобекс») и клобетазола дипропиат (крем «Темоват»). Препараты бетаметазона пропионата одобрены в 2001 году и относятся соответственно к разным классам: к классу II стероидов 0,05 % крем и 0,05 % мазь «Дипролен», к классу III — 0,05 % крем «Дипрозон», к классу V — 0,05 % лосьон «Дипрозон», а также изучено действие крема и лосьона «Лотризон». Крем «Лотризон» применяли при микозе стоп и при микозе гладкой кожи. Оказалось, что у 39,5 % больных с микозом стоп и у 47,1 % с микозом гладкой кожи развивалось угнетение функции коры надпочечников. В постмаркетинговом отчете было зарегистрировано 65 осложнений у взрослых больных (у 46 — надпочечниковая недостаточность и у 32 — синдром Кушинга) и 29 осложнений у детей (у 11 — надпочечниковая недостаточность, у 17 — синдром Кушинга, у 13 — отставание в росте).

Безопасность и эффективность у детей и младенцев не доказана. В связи с более высоким

показателем отношения площади кожи к массе тела у детей больше риск, чем у взрослых супрессии ГГАС при лечении топическими кортикостероидами. У них также выше риск глюкокортикоидной недостаточности после отмены лечения, а также формирования синдрома Кушинга в процессе лечения. У детей может развиваться супрессия ГГАС, синдром Кушинга, задержка линейного роста, замедление прибавки веса, подъем внутричерепного давления. Проявления надпочечниковой супрессии у больных детей заключаются в низком уровне кортизола в крови с отсутствием ответа на стимуляцию АКТГ. Проявления внутричерепной гипертензии включают двухсторонний застойный сосочек, головную боль.

Описан случай, когда у 9-летнего мальчика, которого лечили по поводу экзематизированного дерматита на протяжении 6 лет топическим фторсодержащим кортикостероидом, развилась стойкая, резистентная к гипотензивным препаратам гипертензия, устраненная только после отмены применявшейся наружной терапии [2]. В постмаркетинговых исследованиях зарегистрирован случай малигнизации мастоцитомы у 7-месячного ребенка после длительного применения клобетазола.

Также описаны побочные системные эффекты при длительном лечении топическими кортикостероидами детей с атопическим дерматитом [5].

Среди 547 больных, применявших топические кортикостероиды, были отмечены и системные осложнения, такие как сахарный диабет (2,1 %) и гипертензия (1,6 %) [6]. Это были больные, которым назначали топические кортикостероиды на протяжении 11–13,5 лет.

Если отмечена супрессия надпочечниковой системы, следует отменить медикамент, уменьшить частоту аппликаций или использовать более слабые стероиды. Восстановление функции ГГАС обычно происходит при отмене топических кортикостероидов.

Иногда супрессия ГГАС может развиваться даже при непродолжительном применении топического кортикостероида на протяжении двух недель и при использовании препарата средней силы.

В большинстве случаев супрессия проявляется вновь при возврате исключенного из применения у данного пациента препарата. Длительное применение топического кортикостероида, особенно из сверхсильной группы, ведет к тяжелой заболеваемости и даже к летальному исходу. Между тем надпочечниковая недостаточность не ограничивается только сверхсильными топическими кортикостероидами.

Для успешного лечения топическими кортикостероидами учитывают следующие факторы:

- точный диагноз;
- форма применяемого стероида (мазь, крем, лосьон, гель, шампунь);
- сила препарата;
- абсорбционная характеристика препарата;
- частота нанесений;
- наблюдение за течением заболевания;
- побочные эффекты.

Дерматолог, назначая топические кортикостероиды, должен помнить не только о кожных побочных эффектах, но и возможных системных. Как показывает практика, чаще всего приходится констатировать необоснованное применение фторированных кортикостероидов, длительное назначение топических стероидов, нанесение на большие площади, часто использование на коже лица, включение в терапию больных детей, причем на продолжительный период. Нельзя не учитывать абсорбционные свойства разных препаратов, это должно заставлять врача отдавать предпочтение топическим кортикостероидам с меньшей проникающей способностью. К таким топическим кортикостероидам относится мометазон фуруат («Элоком»), наиболее активный ингибитор провоспалительных цитокинов. Минимальная системная абсорбция мометазона фуруата составляет 0,4–0,7 % в сравнении с метилпреднизолоном (2,5 %). Серьезные побочные системные эффекты топических кортикостероидов, кроме того, предполагают соответствующий отбор больных при планировании терапии. Несомненно, при лечении дерматологических больных с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, эндокринными нарушениями следует отдавать предпочтение препаратам с меньшей абсорбцией и, следовательно, с меньшей вероятностью усугубления внутренней патологии. Кроме того, при хронических дерматозах нередко бывают существенные патогенетические сдвиги, которые обязательно следует учитывать. Так, при псориазе отмечаются патологические отклонения со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем, при красной волчанке — изменения сосудов. Из представленного материала следует, что стероидная фобия пациентов не всегда абсурдна.

Несомненно, дерматовенеролог должен знать не только показания к применению топических кортикостероидов, но и считаться с возможными осложнениями, прогнозировать их. Описанные системные отрицательные эффекты обязывают врача и оценить состояние больного до лечения, и обоснованно подобрать как топический кортикостероид с минимальным абсорбционным эффектом, так и схему его применения.

Список литературы

1. Barclay L. Use topical corticosteroids for dermatologic conditions reviewed // *Am. Fam. Physician.*— 2009.— Vol. 79.— P. 135—140.
2. Bartorelli A., Rimondini A. Severe hypertension in childhood due to prolonged skin application of a mineralcorticoid ointment // *Hypertension.*— 1984.— Vol. 6, N 4.— P. 586—588.
3. Самараса J.G., Gimenez-Arnau A. Глюкокортикоиды местные. В кн.: Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кагамбаса, Т.М. Лотти.— МЕДпресс-информ, 2008.— С. 638—644.
4. Carr R.D., Beicher R.W. Adrenocortical suppression with small doses of topical steroids // *Acta Dermatovener.*— 1969.— Vol. 49.— 508 c.
5. Meenan F.O. Adverse effects of topical steroid therapy // *Irish. J. Med. Science.*— 1975.— Vol. 1.— P. 415—421.
6. Nnoruka E., Okoye O. Topical steroid abuse: its use as a depigmentating agent.— 2006.— Vol. 98.— P. 934—939.
7. Pasher F. Systemic reactions to topically applied drugs // *Bull. N. Y. Acad. Med.*— 1973.— Vol. 49.— P. 613—627.
8. Salde L., Lassus A. Systemic side-effects of three topical steroids in diseased skin. // *Cur. Med. Res. Opinion.*— 1983.— Vol. 8.— P. 475—478.
9. Snoughton R.B. Bioassay system for formulations of topically applied glucocorticosteroids // *Arch. Derm.*— 1972.— Vol. 106.— P. 825—827.
10. Wilson L., Williams D.I., Marsh S.D. Plasma corticosteroid levels in outpatients treated with topical steroids // *Br. J. Derm.*— 1973.— Vol. 88.— P. 373.

Л.Д. Калюжна

Чи варто враховувати системні побічні ефекти топічних кортикостероїдів?

Описано системні негативні ефекти топічних кортикостероїдів. Закцентовано увагу на тому, що дерматовенеролог повинен знати не тільки показання до застосування цих препаратів, а і зважати на можливі ускладнення, прогнозувати їх. Лікар зобов'язаний і оцінити стан хворого до лікування, і обґрунтовано підібрати топічний кортикостероїд з мінімальним ефектом абсорбції та схему його застосування.

L.D. Kalyuzhnaya

Is it necessary to take into consideration corticosteroids side effects?

Systemic side effects of corticosteroids are described. Was focused on that fact that dermatovenerologist should know not only indications to this drugs using, but also know possible side effects and predict them. Doctor should estimate state of patient before treatment and reasonable choose topical corticosteroids with a minimal effect of absorbtion and scheme of it's using.



Ж.В. Корольова

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

Диференційна діагностика неуточненої інфекції підшкірної клітковини (бактеріальний целюліт), інфекційної екземи та бешихи

Ключові слова

Неуточнена інфекція підшкірної клітковини, бактеріальний целюліт, інфекційна екзема, бешиха, диференційна діагностика.

Неуточнена інфекція підшкірної клітковини (НІПК), або бактеріальний целюліт, — це поширене інфекційне запалення шкіри та підшкірної клітковини. Бактеріальний целюліт — гостре дифузне запалення м'яких тканин, яке характеризується гіперемією та набряком без нагноєння і некрозу. Найчастіше уражується шкіра та підшкірна клітковина, також у патологічний процес можуть бути залучені глибші структури [2]. Бешиха є характерною формою поверхневого целюліту шкіри з ураженням лімфатичної тканини [1]. Н.С. Neil та співавтори зазначають, що *Streptococcal cellulitis*, або бешиха (*erysipelas*) гомілок, є інфекційно-запальним процесом глибоких шарів шкіри, що має всі ознаки запалення [9]. Tomas P. Nabif та співавтори називають целюліт інфекційним захворюванням дерми та підшкірної клітковини, яке характеризується підвищенням температури тіла, еритемою, набряком та болем [11].

Патологічний процес при целюліті найчастіше локалізується на нижніх кінцівках. Для целюліту характерні великі бляшки округлої конфігурації, нечітко обмежені. Їхня поверхня гаряча на дотик, зовні нагадує шкірку помаранча. Іноді на цьому тлі виникають везикули та пухирі, розкриття яких призводить до утворення ерозій. Погіршення загального стану (озноб, лихоманка, тахікардія, головний біль, гіпотензія) іноді супроводжують шкірні вияви або передують появи їх. Однак більшість пацієнтів взагалі не мають

скарг. У крові хворих можуть бути лейкоцитоз зі зсувом уліво, прискорена ШОЕ. Діагноз базується на клінічній картині захворювання [2, 7]. Н.С. Потекаєв в описі локального статусу пацієнтів з бактеріальним целюлітом вказав, що шкіра у вогнищі гіперемована, гаряча на дотик, з набряком, напружена, інфільтрована. Бешиха є характерною формою поверхневого целюліту шкіри з вираженим ураженням лімфатичної тканини та має болюче вогнище яскраво-червоного кольору, щільний набряк, «шкірку помаранча» з прогресуючою припіднятою межею, яка чітко відрізняється від нормальної шкіри довкола [1, 8, 10]. Місцеві клінічні ознаки без лихоманки та запалення характерні для рецидивуючих форм. Інфекційна (мікробна) екзема має чіткі обриси: периферійне рогове відшаровування; в центрі — лущення або ексудат, який зсихається у кірки; біля головного вогнища — піогенні відсіви. Ураження шкіри частіше з одного боку або розвивається біля рани, після опіку, виразки, в разі розширення вен нижніх кінцівок, тривалої нелікованої епідермофітії [3].

Показано, що головними виявами бактеріального целюліту є гостре виникнення нечітко окреслених еритематозних яскраво-червоного кольору вогнищ неправильних обрисів зі щільним набряком, інфільтрацією шкіри, болючих у центральній частині під час пальпації [6]. Бактеріальний целюліт частіше буває у дорослих та осіб літнього віку. Бешиха являє собою запальну

форму целюліту, яка відрізняється від інших вираженим залученням у процес лімфатичної тканини (червоні тяжі лімфангіту). Якщо бактеріальний целюліт характеризується еритемою, набряком, бодем, то при бешиховому запаленні демаркація червоної зони ураження від неуразеної шкіри чіткіша, ніж при класичному целюліті. Колір вогнища ураження стає темним та дуже еритематозним, на його поверхні або по периферії можуть бути везикули [11]. Таким чином, можна зробити висновок, що в багатьох авторів, які описували клінічну картину при бактеріальному целюліті, немає чіткої клінічної картини цього дерматозу і чітких диференційно-діагностичних критеріїв для встановлення неуточної інфекції підшкірної клітковини, бешихи та інфекційної екземи, а також інших лабораторних критеріїв. За даними літератури, тільки В.П. Федотов, А.Д. Дюдюк та В.І. Степаненко (2008) розрізняють клінічні форми бактеріального целюліту за характером ексудату: серозну, гнійну, гнійно-геморагічну, гнилісну. Хоча жоден із вказаних вище авторів не описував при бактеріальному целюліті ексудату.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 120 хворих (усі жінки) з неуточною інфекцією підшкірної клітковини (бактеріальний целюліт), інфекційною (мікробною) екземою та бешихою. З НППК було 28 пацієнтів, з інфекційною екземою — 81, з бешихою — 11. Вік хворих — від 24 до 84 років.

Результати та обговорення

Проаналізовано клінічну картину хворих з неуточною інфекцією підшкірної клітковини (бактеріальний целюліт), з інфекційною (мікробною) екземою та бешихою.

Мікробна екзема характеризується: асиметричністю і чіткими контурами вогнищ ураження; відшаруванням по краю вогнищ епідермісу у вигляді бордюру. Розвивається навколо виразок, ран, норичь, піодермічних процесів, по периферії часто є пустули. В разі загострення виникають еритемно-сквамозні алергіди на віддалених ділянках (обличчя, кінцівки).

Варикозна екзема виникає внаслідок порушення мікроциркуляції, трофіки, сенсibiliзації до мікробної флори і до препаратів, які застосовують для тривалого лікування варикозних виразок. Із загоєнням виразок чи в разі оперативного лікування варикозних вен вона зникає самостійно. Паратравматична екзема формується навколо ран, опіків, норичь. Може тривалий час зберігатися і після загоєння цих основних патологічних вогнищ. Мікотична екзема виникає на

ділянках, уражених дріжджоподібними грибами, дерматофітами, внаслідок сенсibiliзації до них. У разі раціональної антимікотичної терапії має тенденцію до регресування. Розрізняють такі стадії розвитку екзематозного процесу: еритемна; папульозна; везикульозна; мокнення; кірочкова; сквамозна; імпетигозна; стадія ліхеніфікації. Екзематозний процес розвивається не завжди в зазначеній послідовності, одна стадія може переходити в іншу, оминаючи попередні, на одній ділянці шкіри одночасно можливі різні стадії. Але для усіх форм екземи характерно, що на тлі еритеми виникають ексудативні папули, мікроевезикули, що розміщуються під роговим шаром епідермісу і тому швидко руйнуються, особливо під впливом розчухів, утворюючи мікроерозії (крапчасті ерозії), на поверхні яких висипають крапельки серозного ексудату, наче роса (серозні або екзематозні «колодязі»). Це явище крапчастого мокнення дуже характерне для екзематозного процесу. Згодом ексудат засихає, утворюючи кірочки, після відпадання яких залишається лущення. Якщо ж у стадії везикуляції приєднується піококова інфекція, то згодом кірочки стають грубими, масивними і нагадують імпетиго. Отже, в екзематозних вогнищах спостерігають строкатість висипки (справжній і несправжній, еволюційний, поліморфізм). Тобто одночасно існують різні первинні й вторинні елементи (плями, папули, везикули, пустули, ерозії, кірочки, лусочки, розчухи). Характерним вважають чергування уражених і неуразених ділянок шкіри («архіпелаг островів»). Висипка супроводжується вираженим свербіжем. У разі затяжного перебігу шкіра потовщується, інфільтрується, посилюється її малюнок, розвивається ліхеніфікація, характерна для хронічного перебігу процесу. Отже, можна виділити особливості екземи: мікроевезикуляція, явища крапчастого мокнення, серозні або екзематозні «колодязі», справжній і несправжній поліморфізм, чергування уражених і неуразених ділянок шкіри («архіпелаг островів»), схильність до дисемінації, рецидивів, свербіж [4]. Початок мікробної екземи з почервоніння шкіри та виникнення везикул і пустул, на яких формуються кірки. Висипка зливається між собою та утворює бляшки з різко обмеженими краями, характерними для захворювання, з нашаруваннями імпетигозних кірок, з ексудатом. Навколо вогнища ураження — відсіви пустул. Ріст бляшок периферійний, кількість їх зазвичай обмежена.

При бешихі через 1–2 доби від початку хвороби частіше на обличчі, нижніх кінцівках виникає еритема яскраво-червоного кольору з чіткими але нерівними межами у вигляді «язиків по-

лум'я» і запальним валиком по периферії, швидко поширюється, вогнище інфільтроване, напружене, гаряче на дотик, болісне під час натискання, набряк поширюється за межі еритеми, можливі варіанти у вигляді еритемно-бульозних, еритемно-геморагічних, бульозно-геморагічних і некротичних форм. Збудником захворювання є гемолітичний стрептокок, рідше стафілокок. Інкубаційний період триває від кількох годин до трьох діб. Захворювання найчастіше розпочинається гостро. Підвищується температура тіла до 40 °С, з'являється лихоманка, нездужання, головний біль, блювання. Лімфатичні вузли збільшені, болісні під час пальпації. Нині бешиха має в'ялий перебіг, без яскравого почервоніння, набряку, межі вогнища запалення не завжди чітко виразні, загальний стан погіршується незначно, температура тіла підвищується до 37,8 °С та зрідка вище 38 °С. Бешиха може бути первинною та рецидивуючою. На місці запалення згодом лущиться шкіра. Місцеві зміни можуть тривати від 5 до 15 діб; тривало може зберігатися незначний набряк та пігментація шкіри. Рецидиви бешихи можливі в період від кількох діб до двох років після захворювання. За пізнішої появи бешихи (більше ніж через 2 роки) говорять про повторну бешиху. Зазвичай вона локалізується на новій ділянці шкіри. Залишкове явище після бешихи — лімфостаз. У разі постійних рецидивів лихоманка та симптоми інтоксикації виражені слабо. Дослідження крові засвідчує незначний лейкоцитоз, нейтрофілоз, підвищення ШОЕ [5].

Отже, можна виділити характерні особливості бешихи: явища інтоксикації, лейкоцитоз, нейтрофілоз, підвищення ШОЕ; збудником частіше є гемолітичний стрептокок, еритема яскраво-червоного кольору з чіткими, але нерівними межами у вигляді «язиків полум'я» і запальним валиком по периферії, яка швидко поширюється. Демаркація червоної зони ураження від неуразеної шкіри чіткіша. Лімфатичні вузли збільшені, болісні під час пальпації, залишкове явище — лімфостаз. Тривало зберігається незначний набряк та пігментація шкіри.

Клінічна характеристика хворих із НІПК складалася з аналізу суб'єктивних відчуттів хво-

рих та основних клінічних виявів хвороби. Під час опитування жінки найчастіше скаржилися на відчуття печіння в зоні ураження на голішках, стягнення шкіри та біль. Жодна пацієнтка не скаржилася на свербіж. Найважливіші клінічні вияви при НІПК: еритема, набряк та «шкурка помаранча», запальна висипка (папули, пустули, везикули).

Дослідження крові у пацієнток з НІПК не засвідчило лейкоцитозу, нейтрофілозу або підвищення ШОЕ, як у хворих на бешиху.

Усі показники були в межах норми. Виявів погіршення загального стану при НІПК, зокрема лихоманки, ознобу, тахікардії, гіпотензії, у хворих не було.

Висновки

Для клінічної картини НІПК характерні великі бляшки округлої конфігурації, нечітко обмежені. Поверхня бляшок гаряча на дотик, зовні нагадує «шкурку помаранча». Шкіра у вогнищі гіперемована, набрякла, напружена, інфільтрована. Іноді на цьому тлі виникають везикули та пухирі, розкрив яких призводить до утворення ерозій, виразок (були в кількох хворих). За тривалості хвороби понад два роки головними симптомами були: гіперемія, набряк, «шкурка помаранча». Таким чином, можна зробити висновки, що НІПК характерна для жінок віком 60–75 років. У пацієнток з давністю хвороби понад два роки патологічний процес ставав симетричним. Найчастіше перші випадки хвороби у пацієнтів з НІПК з'явилися у 51 до 80 років.

Серед супутніх патологій найбільшу питому вагу мали хвороби органів травлення, варикозне розширення вен. При НІПК спектр бактеріальної мікрофлори представлений, головним чином, коковими формами (71,42 %), насамперед стафілококами (57,14 %). На погіршення загального стану хворі не скаржилися, із суб'єктивних даних були печія в зоні ураження, відчуття стягнення шкіри та біль. Дослідження крові не показало зсуву лейкоцитарної формули вліво, нейтрофілозу або підвищення ШОЕ.

Найважливіші клінічні вияви НІПК — еритема, набряк та «шкурка помаранча».

Список літератури

1. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамба. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 432–433.
2. Потекаев Н.С., Курдина М.И., Ястребова Р.И., Колмогорова И.В., Семенова В.Б., Силаева А.И. К клинике и терапии целлюлита // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. — 2000. — № 5. — С. 15–17.
3. Потоцкий И.И. Справочник дерматовенеролога. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.
4. Савчак В., Галникіна С. Хвороби шкіри. Хвороби, що передаються статевим шляхом. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 508 с.
5. Справочник практического врача / Под ред. А.И. Воробьева. — 2-е изд., стереотипное. — М.: Медицина, 1983. — 656 с.
6. Федотов В.П., Дюдюк А.Д., Степаненко В.І. Дерматовенерология. — Дніпропетровськ — К., 2008. — С. 212–216.

7. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. Дерматология.— М.: Практика, 2007—1044 с.
8. Dupuy A, Benchikhi H., Ronjeau J. Cetal. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case — control study // Br. Med. J.— 1999.— Vol. 318.— P. 1591—1594.
9. Neil H.C. Streptococcal cellulite/erysipelas of the lower leg // Evidence-Based Dermatology.— 2008.— P. 406—417.
10. Nighet A.S., Hay R.J., Roberas S.O.B. Cellulitis and erysipelas / Ed. by R.H. Champion, J.L. Burton, F.J.G Eblings. Rook — Wilkinson-Ebling; Textbook of Dermatology.— 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1992.— P. 968—973.
11. Thomas P. Habif Skin Disease. Diagnosis and Treatment.— 2005.— P. 142—145.

Ж.В. Королёва

Дифференциальная диагностика неуточненной инфекции подкожной клетчатки (бактериальный целлюлит), инфекционной экземы и рожи

Представлен анализ клинической картины у больных женщин с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки (бактериальный целлюлит), инфекционной экземой, рожей.

Zh. V. Korolova

Differential diagnosis of unspecified infection subcutaneous fat (bacterial cellulitis), infection eczema, and erysipelas

An analysis of the clinical course in female patients with an unspecified infection of subcutaneous fat (bacterial cellulitis), infection eczema, erysipelas is presented.



О.І. Зайченко¹, А.А. Хомик², К.Ф. Ващенко¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівський клінічний обласний шкірно-венерологічний диспансер

Досвід застосування крему «Аргосульфан» для лікування піодермій та ерозивних дерматозів

Ключові слова

Піодермія, ерозивні дерматози, лікування, крем «Аргосульфан».

Піодермія (гнійничкове захворювання шкіри) є одним з найпоширеніших хвороб шкіри і становить більше ніж третину всіх дерматозів і часто є причиною тимчасової непрацездатності [2]. Піодермія може бути як самостійним захворюванням, так і ускладненням шкірних хвороб (екзема, нейродерміт) [3]. Піодермія важко піддається лікуванню, схильна до рецидивів і особливо небезпечна в дитячих закладах, пологових будинках. Проблема боротьби з цим дерматозом має державне значення і є соціальною проблемою медицини [1].

Збудниками піодермії можуть бути стафілококи і стрептококи, причому етіологічну роль стафілококів встановлено у 80–90 % хворих: у 10–15 % — в поєднанні зі стрептококом, дуже рідко із синьогнійною паличкою, бактеріями роду *Proteus* та іншими мікроорганізмами [3].

Поширеним явищем є також вторинна піодермія, особливо при довготривалому сверблячому дерматозі, що супроводжується ерозивними та виразковими процесами з явищем набряку та ексудації [3].

У всіх випадках терапія при піодермії має бути комплексною — етіотропною і патогенетичною. Потрібно виявити і лікувати супутні хвороби (порушення функцій нервової та ендокринної систем, захворювання внутрішніх органів, обміну речовин). Загальну терапію призначають при хронічних, рецидивуючих і глибоких формах піодермії. При гострій піодермії можна обмежитися місцевими засобами [1, 3].

Для місцевого лікування піодермії запропоновано багато препаратів, серед яких вигідно ви-

різняється сульфатіазол срібла — крем «Аргосульфан» (компанії «Єльфа», Польща). Гідрофільний водоемульсійний крем містить 2 % срібла сульфатіазолу, який випускають у зручній для застосування упаковці — тубах по 15 і 40 г. Крем рекомендують для лікування піодермій, мікробної екземи, пролежнів, опіків та запліостей, а також усіх запальних дерматозів, де головним фактором у виникненні та перебігу основного процесу є бактеріальний компонент.

Висока ефективність крему пояснюється раціональним поєднанням діючої речовини і основи. Механізм дії крему: іони срібла гальмують ріст та розвиток бактерій шляхом зв'язування з ДНК, сульфатіазол блокує синтез фолієвої кислоти в мікробній клітині, а гідрофільна основа має місцеvu анальгезувальну дію та стимулює природну грануляцію за рахунок відповідного рівня рН. Таким чином, у кремі «Аргосульфан» оптимальним є поєднання діючої речовини і основи, оскільки остання виконує роль не тільки формоутворювача, а й сама має терапевтичну дію та модифікує фармакокінетику лікарської речовини. Такий підхід до вибору основи в системі дає змогу більшою мірою забезпечувати селективність дії лікарських речовин і зменшити або навіть повністю ліквідувати побічну дію препарату [4, 5].

Ми застосовували крем «Аргосульфан» для лікування трофічних виразок на тлі варикозного симптомокомплексу, ерозій при вульгарній пухирчатці, пемфігоїді та дерматозі Дюринга, ерозій після деструкції гострокінцевих кондилом, ерозивних уражень після оперізувального лишая та бульозної форми стрептодермії.

Методика застосування: крем наносили 1 раз на добу на гнійну або інфіковану ерозивну поверхню вогнища ураження.

Було проліковано 37 пацієнтів (24 — чоловічої статі і 13 — жіночої) з трофічними виразками на тлі варикозного симптомокомплексу. Крем наносили на уражену ділянку і накладали легку пов'язку. Спостерігалось очищення виразкової поверхні за 5–7 днів, на 9–11-й день рани підсихали за рахунок зменшення ексудації, одночасно зменшувалася поверхня виразки. Повна епітелізація наставала 20–21 дня лікування.

Ерозії при вульгарній пухирчатці лікували у 3 пацієнтів. Епітелізацію ран спостерігали через 7 днів.

Ерозії після деструкції гострокінцевих кондилом виявлено у 5 пацієнтів (3 — чоловічої статі і 2 — жіночої). Значне поліпшення після нанесення крему «Аргосульфан» спостерігали через 5–7 днів, повне клінічне одужання — на 12–14-й день терапії.

У 5 пацієнтів (3 — чоловічої статі і 2 — жіночої) виявлено ерозивні ураження, вкриті гнійним нальотом, при оперізувальному лишайі. 7 хворих (3 хлопчики, 2 дівчинки та 2 жінки) з бульозною формою стрептодермії також мали ерозивні ділянки шкіри. Свербіж та біль зникали

після 2–3 аплікацій крему «Аргосульфан». На 7–10-й день спостерігали клінічне одужання у всіх пацієнтів.

Також крем «Аргосульфан» застосовано при ускладнених інфекцією сонячних опіках та початкових формах остіофолікулітів. Усі клінічні вияви зменшувалися на 2–3-й день лікування.

Усі пацієнти добре переносили лікування кремом «Аргосульфан», зауважували його високу безпечність дію. Перевагою є і те, що цей препарат не викликає потемніння шкіри і не бруднить білизни.

Потрібно зауважити, що рани загоювалися без гіпергрануляції і болю. Препарат «Аргосульфан» можна наносити 1 раз на добу під пов'язку чи відкритим способом. Крем не викликає системних чи місцевих побічних реакцій.

Висновок

Таким чином, крем «Аргосульфан» на гідрофільній водоемульсійній основі можна рекомендувати для широкого застосування в дерматологічній практиці як ефективний сучасний засіб для лікування різних форм піодермії, зокрема вторинної піодермії, особливо при тривалих дерматозах, що супроводжуються ерозивними та виразковими процесами з набряком та ексудацією.

Список літератури

1. Айзятупов Р.Ф. Гнойничковые болезни кожи // Журн. дерматовенерол. и косметол. им. Н.А. Торсуева.— 2003.— № 1–2.— С. 56–71.
2. Актуальная дерматология / Под ред. Адашкевича.— М.: Медкнига, 2000.— С. 31–46.
3. Справочник дерматолога / Под ред. В.Н. Мордовцева, Ю.К.Скрипкина.— СПб: Гиппократ, 1999.— 256 с.
4. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарственных: Учебник в 2 т. / Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца.— Харьков: Изд-во УкрФА, 1999.— Т. 1.— 464 с., Т. 2.— 448 с.
5. Janicki S., Sznitowska M., Zielinski W. Dostepnosc farmaceutyczna I dostepnosc biologiczna lekow.— Warszawa, 2001.— 242 s.

А.И. Зайченко, А.А. Хомик, К.Ф. Ващенко

Опыт использования крема «Аргосульфан» для лечения пиодермий и эрозивных дерматозов

Обобщен опыт местного лечения пиодермий и эрозивных дерматозов гидрофильным водоемульсионным кремом «Аргосульфан». Крем не вызывает побочных реакций и имеет высокий терапевтический эффект.

O.I. Zaishenko, A.A. Khomik, K.F. Vashenko

An experience of using cream Argosylfan for the treatment of pyodermitis and erosive dermatoses

An experience of topical treatment of pyodermitis and erosive dermatitis by hydrophilic aqueous emulsion cream Argosylfan. This cream has no side effects and has high therapeutic effect.



А.Ю. Туркевич, О.О. Сизон

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Флютиказона пропионат: эффективный и безопасный стероид для местного лечения дерматозов

Ключевые слова

Флютиказона пропионат, топические кортикостероиды, атопический дерматит, псориаз, витилиго.

Топические глюкокортикоиды — это препараты, которые назначают в дерматологии чаще всего, поскольку они обладают противовоспалительными, иммуносупрессивными и антипролиферативными эффектами, являющимися, как полагают, основным механизмом действия в лечении ряда кожных заболеваний [31]. Тем не менее, клиническое использование этих лекарственных средств все еще ограничено из-за возможных нежелательных явлений. Поэтому последние исследования были сосредоточены на разработке стероидов, обладающих меньшей токсичностью при той же эффективности. Синтетический карботионатный кортикостероид флютиказона пропионат (ФП) сочетает в себе высокую клиническую эффективность с минимальным риском возникновения местных или системных нежелательных явлений. Его выпускают в виде крема или мази, обладающих одинаковой силой действия, но с разной концентрацией активного вещества (0,05 и 0,005 % соответственно). В этой статье рассматриваются фармакологические свойства и характеристики безопасности ФП, а также использование наружного ФП в клинической практике. Особое внимание уделено лечению и профилактике таких кожных заболеваний, как атопический дерматит (АД), псориаз и витилиго.

Химическая структура и средство к рецепторам глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды имеют так называемую андростановую структуру, в которой 17 атомов углерода образуют три шестичленных и одно пяти-

членное кольцо. Дополнительные модификации этой основной скелетной структуры привели к разработке высоколипофильных кортикостероидов, таких как ФП, который относится к сильным кортикостероидам [54]. В молекулу фторметиландростан-17 β -карботиоата введены дополнительная двойная связь между положениями 1 и 2, два атома фтора в положениях 6 и 9 и α -метильная группа в положении 16 (рисунок). Две сложноэфирные связи в положении 17 (пропионатная группа) и положении 20 (фторированный сложный тиоэфир под названием «карботиоат») значительно повышают природную липофильность и улучшают его проникновение в слои кожи человека [26], а также связывание с рецептором глюкокортикоидов (РГ) — белком, содержащим 777 остатков аминокислот, членом суперсемейства активируемых лигандом ядерных рецепторов [45]. Рентгеноструктурный анализ показал, что карбонильная группа 17 β -карботиоатного сложноэфирного заместителя лежит под плоскостью кольца D, а не над ней, как у других кортикостероидов, что может объяснять быстрый ферментативный гидролиз ФП до его неактивного метаболита [48].

Количественные исследования зависимости активности от структуры показывают, что ФП обладает высоким сродством к рецепторам глюкокортикоидов (РГ), проявляющимся в быстром связывании и низкой скорости диссоциации, что позволяет сделать вывод об образовании устойчивого комплекса ФП с РГ [49]. Действительно, с помощью кинетической пробы Högger и Rohdewald [25] измерили равновесную констан-

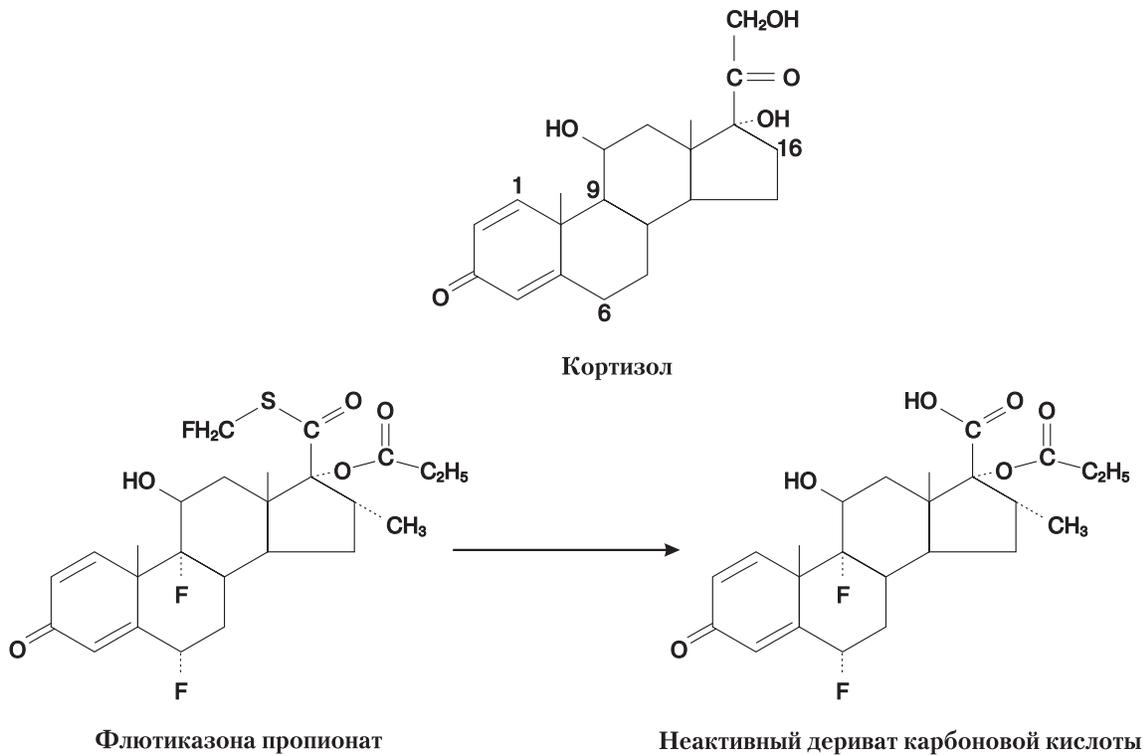


Рисунок. Молекулярная структура кортизола, ФП и его неактивного метаболита

Структурные модификации в положениях 1, 6 и 9 увеличивают противовоспалительную и минералокортикоидную активность, а две сложноэфирные группы значительно повышают естественную липофильность и биодоступность. Быстрый метаболизм с образованием неактивного продукта благодаря сложноэфирному расщеплению с замещением тиоэфирной группы в положении 17 остатком карбоновой кислоты способствует низкой системной активности лекарственного средства

ту диссоциации комплекса ФП с рецепторами глюкокортикоидов в цитозоле легких человека, которая была равной 0,49 нмоль/л. Время полураспада комплекса с рецептором превышало 10 ч, что значительно отличается от такой же характеристики дексаметазона (1 ч), триамцинолона ацетонида (4 ч) и будесонида (5 ч) [25]. Расчет относительного сродства к рецепторам в виде относительного показателя, условно принятого за 100 для дексаметазона, дал для ФП величину, равную 1910. Результаты количественного анализа равновесного состава (относительное сродство к рецептору 1401) показали близкое значение [25]. Несмотря на эти фармакокинетические различия, при взаимодействии с рецепторами ФП обладает селективностью к рецепторам глюкокортикоидов, при небольшом или нулевом сродстве к рецепторам прогестерона, андрогенов, эстрогенов или минералокортикоидов [24]. Такое сродство к РГ может наблюдаться благодаря введению атома галогена в положение 9а, что усиливает как глюкокортикоидные, так и минералокортикоидные эффекты, в основном за счет оттягивания электрона 11b-гидроксильной группой [50]. Кроме того, известно, что введение

α-метильного заместителя в положение 16 приводит к исчезновению минералокортикоидной активности [24].

Эффекты комплекса ФП-РГ

Регуляция экспрессии генов рецепторами глюкокортикоидов изучена на молекулярном уровне. Взаимодействуя с этими рецепторами, ФП взаимодействует с факторами транскрипции, такими как активирующий белок (АБ) и ядерный фактор κВ [42], которые участвуют в активации провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1α и интерлейкина-1β [7]. Например, вызванная активирующим белком-1 (АБ-1) трансактивация развивается в ответ на действие митогенных факторов и промоторов опухоли, усиливая пролиферацию клеток и активируя передачу сигналов воспаления. Как и другие кортикостероиды, ФП является мощным антагонистом АБ-1. Подавление АБ-1 и ядерного фактора κВ объясняет противовоспалительные, иммунодепрессивные и антимитотические эффекты глюкокортикоидов в лечении псориаза и экземы [7]. К генам, о которых известно, что их экспрессия усиливается флутиказона пропионатом, относятся гены,

кодирующие липокортин I и p11/кальпактин-связывающий белок, которые участвуют в угнетении высвобождения арахидоновой кислоты [11]. Кроме того, липокортин I является ингибитором фосфолипазы A₂, он снижает количество арахидоновой кислоты, высвобождаемой из фосфолипидов [31].

На клеточном уровне также очевидны позитивные противовоспалительные и антипролиферативные свойства ФП, снижающего количество маркеров воспаления в эндотелиальных клетках человека, таких как адгезивная молекула эндотелиальных лейкоцитов и адгезивная молекула сосудистых клеток [1, 28]. Кроме того, ФП ингибирует E-селектин, стимулированный фактором некроза опухоли альфа (TNF- α), в концентрации 1 нмоль/л в эндотелиальных клетках человека, в то время как будесонид для обеспечения такого же эффекта требуется в концентрации, в 8 раз большей [28]. Исследования *in vitro* также показывают, что ФП непосредственно подавляет непрерывную или избыточную активацию нейтрофилов, и позволяют предположить, что ФП играет роль ингибитора воспаления и участвует в модуляции повреждения соединительной ткани, происходящего с участием нейтрофилов [38]. Кроме того, ФП нормализует повышенный уровень тучных клеток в слизистых оболочках у ранее сенсibilизированных животных, снижает пролиферацию и усиливает апоптоз Т-клеток, по крайней мере, частично за счет ингибирования фактора роста этих клеток — интерлейкина-2 [29]. У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, ФП снижает эозинофилию, способствуя апоптозу эозинофилов [68], за счет угнетения производства цитокинов, таких как ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, и инактивации цитокиновых рецепторов, участвующих в созревании, рекрутинге и выживании эозинофилов [9, 18, 29]. Показано, что в присутствии интерлейкина-5 ФП (ЕС50 = 1,7 нмоль/л) вызывает дозозависимый апоптоз, являясь в 5 раз сильнее будесонида, и в 10 раз сильнее триамцинолона ацетонида и флунизолида [22].

Сосудосуживающее действие

При нанесении под окклюзионной повязкой на здоровую кожу человека сильные глюкокортикоиды вызывают побледнение кожи, что обусловлено сужением сосудов. В таком стандартном испытании известный диапазон доз глюкокортикоида наносится на кожу сгибательной стороны предплечья, побледнение кожи в результате сужения сосудов визуально сравнивают с лабораторным стандартом, например, флуоцинолона ацетонидом [44]. Затем интенсивность поблед-

нения определяют количественно для оценки наружной активности кортикостероидов. Дальнейшие исследования показали, что при заболеваниях кожи сосудосуживающее действие глюкокортикоидов тесно связано с их противовоспалительными эффектами [6].

В ходе исследования сосудосуживающего эффекта ФП в сравнении с наружными кортикостероидами, используемыми в лечении воспалительных заболеваний [51], было обнаружено, что ФП обладает в три раза более сильным эффектом, чем беклометазон-17,21-дипропионат и его активный метаболит беклометазон-17-монопропионат, и таким же эффектом, как мометазона фуруат, синтетический 16 α -метилловый аналог беклометазона. Сила действия ФП в 10 раз превышает таковую у триамцинолона ацетонида, флунизолида и флуоцинолона ацетонида и находится между бетаметазон-17-валератом (более слабым средством) и клобетазол-17-пропионатом (более сильным средством) [18].

Профиль безопасности

Большинство топических кортикостероидов всасываются в количествах, которые могут вызвать как системные, так и местные нежелательные эффекты. Эти эффекты связаны, в основном, с влиянием на водно-электролитное равновесие, неогликогенез, а также с ингибированием по принципу отрицательной обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [15].

Возможность возникновения системных нежелательных эффектов

К основным системным побочным эффектам глюкокортикоидов относятся синдром Иценко — Кушинга, гипертензия, нарушение электролитного равновесия, сахарный диабет, псевдопервичный альдостеронизм, остеопороз и задержка роста. ФП хорошо переносится, обладая слабой способностью вызывать системные нежелательные эффекты. В сравнении с наружными кортикостероидами первого поколения, такими как бетаметазон, это соединение слабо влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что отражает существенное преобладание местного (наружного) действия над действием системным благодаря высокой липофильности ФП [16, 39] и его быстрому метаболизму в печени до неактивного соединения 17 β -карбоксовой кислоты [14, 55]. В клиническом испытании, посвященном изучению склонности к системному всасыванию, в одной группе наносили по 25 г крема, содержащего 0,05 % ФП, дважды в сутки под плотной повязкой в течение 5 дней, а в другой группе — 12,5 г крема, содержащего

0,05 % ФП, дважды в сутки без повязки в течение 21 дня. Даже после нанесения таких больших доз не было обнаружено признаков подавления секреции кортизола, что свидетельствует о слабой склонности ФП к всасыванию в системный кровоток [67]. Безопасность и переносимость 0,05 % крема ФП сравнивали с безопасностью и переносимостью 0,1 % крема гидрокортизон-17-бутирата в течение трех месяцев у 120 пациентов с умеренной или тяжелой формой экземы. После трех месяцев лечения ни одно из исследованных средств достоверно не повлияло на уровни кортизола в плазме крови пациентов. Из пациентов, у которых наблюдались изменения в уровнях кортизола в плазме, 56 % получали местно гидрокортизон-17-бутират и 27 % — ФП [30]. Несмотря на то, что атом фтора в положении 9а усиливает общую биологическую активность глюкокортикоидов, об одновременном повышении частоты нежелательных системных эффектов нет сообщений [45].

Возможность возникновения местных нежелательных эффектов

Топические стероиды, как правило, могут вызывать местные побочные эффекты, такие как атрофия кожи, стероидное акне и телеангиэктазии, зуд, жжение, периоральный дерматит, розовые угри, кортикоидные угри, аллергический контактный дерматит, гипертрихоз или гиперпигментация [34].

Атрофия кожи

Атрофия кожи как наиболее значимый местный побочный эффект проявляется в виде уплотнения мальпигиевого и рогового слоев и эпидермальных гребней или выростов в толщу соединительной ткани дермы [35]. Уменьшение размера кератиноцитов и истончение рогового слоя, снижение количества меланина, перенесенного в кератиноциты, а также уменьшение синтеза коллагена особенно способствуют тому, что слои эпидермиса и дермы становятся тоньше, приводя к телеангиэктазиям, эххимозам и снижению прочностных характеристик кожи [33].

В ранее упомянутом клиническом испытании с участием пациентов, страдающих экземой, ни у одного из пациентов, которые получали ФП, не наблюдались значительные местные побочные эффекты, включая атрофию кожи [30]. Только у 8,5 % пациентов, принимавших лечение ФП, и у 11,7 % больных, которым был назначен гидрокортизон-17-бутират, наблюдались связанные с терапией нежелательные явления — фолликулит или образование пустул. В другом рандомизированном плацебоконтролируемом

исследовании с участием 40 здоровых добровольцев при помощи импульсного ультразвукового А-сканирования определяли степень атрофии кожи при нанесении 0,05 % крема ФП или крема плацебо один раз в день без повязки на вторую, четвертую, восьмую и двенадцатую недели. Применение ФП приводило к умеренному снижению толщины кожи на 3 % в сравнении с плацебо ($p = 0,62$) [11], в то время как при применении 0,1 % крема бетаметазона валерата и 0,1 % крема гидрокортизон-17-бутирата кожа становилась на 15–16 % тоньше, и на 13 % тоньше — при применении слабых кортикостероидов, таких как 1,0 % крем гидрокортизона, который наносили дважды в сутки [57]. Небольшое уменьшение толщины кожи, наблюдаемое при применении один раз в сутки 0,05 % крема ФП, указывает на минимальную способность ФП вызывать атрофию кожи, поскольку было установлено, что эффективность крема, нанесенного один и два раза в сутки, одинакова [59]. Клиническое испытание параметров безопасности в педиатрической практике с участием 51 ребенка (в возрасте от 3 мес до 5 лет) с распространенным умеренным и тяжелым псориазом или экземой показало, что активное применение даже больших количеств 0,05 % крема ФП приводило лишь к незначительному снижению толщины кожи (на 2 %) [17].

Дерматозы век/периорбитальный дерматоз и контактная аллергия

Местные побочные эффекты могут, в частности, наблюдаться после нанесения топических стероидов при лечении дерматозов век или периорбитальных дерматозов (например, себорейного дерматита, контактного дерматита, атопического дерматита, нейродермита и блефарита) как частая причина поражения конъюнктивального мешка, которое ведет к развитию глаукомы, внутриглазной гипертензии, катаракты и слепоты. М.Н. Тап и соавт. [58] оценили проникновение *in vitro* 0,005 % мази ФП в образцы нормальной кожи века с помощью модифицированных диффузионных камер и сделали вывод о том, что только небольшие количества препарата проникают в кожу века.

Топические кортикостероиды также часто являются причиной реакций истинной гиперчувствительности замедленного типа, приводящей к рассеянной или генерализованной экзематозной реакции [13]. Было обнаружено, что кортикостероиды являются седьмым по распространенности аллергеном после сульфата никеля, хлорида кобальта, канифоли, смеси ароматизирующих веществ, бальзамового дерева и калия бихрома-

та. При идентификации контактной аллергии на кортикостероиды возникает несколько проблем: клиническая картина часто является обманчивой, процедура аппликационной кожной пробы служит предметом дискуссий, и этот диагноз, вероятно, часто не рассматривают, поскольку врачи редко знают о возможности такого нежелательного эффекта [10]. Среди вариантов лечения глюкокортикоидами нефторированные представители вероятнее должны вызывать контактную аллергию, чем фторированные, так как они быстрее реагируют с аргинином, приводя, таким образом, к сенсibilизации [63]. Дальнейшие исследования указывают на низкий потенциал ФП в отношении провоцирования реакций гиперчувствительности и реакций перекрестной чувствительности к нефторированным стероидам, таким как тиксокортола пивалат или будесонид [64]. В исследовании с использованием аппликационной кожной пробы изучен аллергенный потенциал 0,05 % крема ФП как для пациентов с экземой, получавших лечение этим лекарственным средством, так и для лиц с известной контактной аллергией на другие кортикостероиды [19]. 118 из 206 пациентов с аллергией на кортикостероиды использовали ФП, а 155 — прошли испытания с широким рядом из 63 кортикостероидов, к которым относился и ФП. В результате только у 3,3 % (7 человек) была обнаружена явная (+ или ++) реакция на ФП. Следует отметить, что только 1 из 7 человек с аллергией на ФП действительно применял 0,05 % крем с флютиказоном, следовательно, большинство положительных реакций на ФП возникли в результате перекрестной чувствительности. Это наблюдение соответствует ранее описанному случаю, в котором аллергия на ФП определяется как перекрестная реакция пациента, чувствительного ко многим другим наружным кортикостероидам [61]. Поэтому, кроме «классических» выводов этого исследования — подтверждения высокой селективности и низкой степени системного всасывания, было сделано заключение, что ФП не приводит к распространенной кортикоидной сенсibilизации и может применяться для лечения пациентов, ранее сенсibilизированных к кортикостероидам.

Лечение атопического дерматита ФП

Взрослые

Топические кортикостероиды служат основой терапии при атопическом дерматите. В ранее упомянутом исследовании, где сравнивали 0,05 % крем ФП с 0,1 % кремом гидрокортизон-17-бутирата, ФП продемонстрировал хорошую

переносимость и эффективность при умеренной или тяжелой форме экземы [30]. Аналогично 0,005 % мазь оказалась более эффективна, чем ее основа [36], и равносильна сильнодействующему лекарственному средству — 0,05 % мази бетаметазон-17,21-дипропионата [8] в лечении слабой и умеренной форм экземы. После нанесения два раза в сутки в течение 4 нед подряд не наблюдались достоверные различия ни в общей оценке врачом состояния и тяжести симптомов экземы, ни в оценке пациентами эффективности лечения.

Однако многие врачи неохотно назначают сильнодействующие топические кортикостероиды для длительной терапии при атопическом дерматите на лице и в зонах опрелости, так как на этих участках возможна более выраженная резорбция кортикостероидов вследствие тонкости кожи и эффекта соприкосновения отдельных участков. Есть сообщения о том, что нанесение 0,005 % мази ФП *in vitro* на хирургически иссеченную кожу века приводило к низкому риску кожных побочных эффектов, что позволило сделать вывод о возможности нанесения ФП на участки кожи лица и в зоны опрелости [58]. М.Н. Тап и соавт. [56] провели долгосрочное открытое исследование с участием 21 взрослого больного атопическим дерматитом, которые получали местно 0,005 % мазь ФП дважды в сутки в течение первых двух недель, а затем раз в сутки в течение двух дней подряд каждую неделю на протяжении еще восьми недель. В результате 95 % пациентов с поражениями кожи лица и зон опрелости ощутили эффект лечения в течение первых двух недель. Кроме того, стабильное состояние сохранялось у большинства больных 71 день, наблюдалась высокая частота ремиссии и не развивались нежелательные эффекты, например, атрофия кожи и телеангиэктазии [56]. Несмотря на то, что в этом клиническом исследовании не оценивали периорбитальные поражения или поражения века, можно сделать вывод, что 0,005 % мазь ФП является безопасным и эффективным средством для лечения атопического дерматита на лице и в зонах опрелости при снижении частоты нанесения мази от двух раз в сутки до долгосрочного использования один раз в сутки в течение двух дней подряд в неделю на протяжении восьми недель.

Следует отметить, что другая исследовательская группа наблюдала действие 1 % крема пимекролимуса, нестероидного ингибитора воспалительных цитокинов, который может быть так же эффективен, как кортикостероиды, и более безопасен в случаях длительного лечения атопического дерматита, при этом уменьшается или исключается потребность в терапии кортикосте-

роидами [43]. Однако эти результаты не указывают на ограничение использования стероидов при применении пимекролимуса, как отмечалось, поскольку это исследование не ссылается на общепринятые стандарты лечения, и кортикостероид использовали только в редких случаях тяжелого зуда, образования корочек, значительных эксфолиаций и выраженной эритемы. После применения наружного кортикостероида пациенты должны были получать лечение пимекролимусом или основой крема в зависимости от группы исследования. Более благоприятные результаты отмечены в группе лечившихся пимекролимусом и использовавших активное вещество на одну неделю дольше, чем группа плацебо. Кроме того, в этом исследовании в контрольной группе применяли основу крема, отдельно вопросов обработки таких чувствительных участков, как лицо и зоны опрелости, не рассматривали, а в случае воспалительной гиперемии назначали 0,25 % крем с предникарбатом. Таким образом, вопрос сравнения ФП с пимекролимусом при длительном лечении атопического дерматита на лице и зонах опрелости требует дальнейшего изучения.

Дети

Атопический дерматит — наиболее распространенное дерматологическое заболевание у детей в Европе, США и Японии. «Золотым стандартом» терапии являются слабые или умеренной силы действия топические глюкокортикостероиды, такие как гидрокортизон и клобетазона бутират, с одновременным использованием эмоллиентов. Такой подход позволяет использовать меньшую дозу стероида, не снижая при этом его противовоспалительной эффективности [3, 41]. В observationalном исследовании сравнивали 0,05 % крем ФП (один раз в день) с 0,05 % кремом клобетазона бутирата (два раза в день) в группе из 21 ребенка в возрасте 3–8 лет со среднетяжелым атопическим дерматитом. Установлено, что оба режима лечения являются безопасными, и 0,05 % крем с ФП не менее эффективен, чем 0,05 % крем с клобетазона бутиратом [50].

Эффективным методом лечения детей, страдающих атопическим дерматитом, служит методика влажного укутывания с использованием трубчатой повязки из сетчатой хлопчатобумажной ткани, пропитанной кортикостероидами местного действия [4]. В сравнительном клиническом исследовании оценивали эффективность влажного укутывания с использованием 0,005 % мази ФП и 0,1 % мази мометазона фууроата при резистентном атопическом дерматите у 27 детей [47]. Препараты наносили один раз в сутки в те-

чение 4 нед без влажного укутывания или в течение 2 нед без влажного укутывания с последующим двухнедельным нанесением под влажной повязкой. Интересно отметить, что максимальное клиническое улучшение наблюдалось через 2 нед у пациентов, которых лечили только путем открытого нанесения мази, в то время как у больных, которым продолжили лечение с влажным укутыванием, положительная динамика сохранялась в течение всего исследования, и состояние таких пациентов к концу исследования оказалось достоверно менее тяжелым [47]. Небольшой процент выбывших из исследования (5,5 %) свидетельствует о том, что влажное укутывание хорошо переносится. Таким образом, обе мази (0,005 % ФП и мометазона фууроат) оказались эффективными средствами лечения больных атопическим дерматитом с влажным укутыванием в качестве периодической и краткосрочной меры, являющейся полезной для дальнейшего улучшения состояния заболевания кожи. Поскольку методика влажного укутывания представляет собой использование окклюзионной увлажняющей повязки для детей с воспаленной кожей и нарушенной барьерной функцией, может возрасти всасывание кортикостероида через кожу и проявиться его системная активность. Чтобы уменьшить количество используемого наружного кортикостероида, A. Wolkerstorfer и соавт. [65] оценивали эффективность и безопасность нескольких разведений 0,05 % крема ФП (5; 10; 25 и 50 % разведений) в течение 2 нед. Следует отметить, что достоверное клиническое улучшение у детей с атопическим дерматитом наблюдалось независимо от процента разведения крема ФП, при нанесении крема под влажную повязку преимущественно в течение первой недели лечения. Учитывая, что после второй недели терапии дополнительно наблюдалось только незначительное улучшение, авторы сделали вывод о том, что одной недели лечения пятипроцентным разведением при влажном укутывании может быть достаточно для достижения выраженного клинического эффекта у детей с тяжелым атопическим дерматитом.

Поддерживающая терапия у взрослых и детей

Атопический дерматит — это хроническое рецидивирующее заболевание, требующее длительного лечения, поскольку у многих пациентов бывают повторные обострения [52]. Неотложное лечение вспышек АД путем назначения дважды в сутки топических кортикостероидов средней силы действия до спада воспаления рекомендуют многие дерматологи в качестве терапии первой линии для контроля рецидивов АД, уменьшения пе-

риода использования стероидов и риска развития местных или системных побочных эффектов [52]. В нескольких опубликованных недавно исследованиях изучен подход к длительному лечению атопического дерматита ФП. Результаты одного из них показали, что после стабилизации острой вспышки АД с помощью 0,005 % мази ФП ремиссию можно поддерживать путем ежедневного использования ванночек с эмульсентами, а также нанесения ФП дважды в неделю на участки кожи, наиболее склонные к рецидиву заболевания [60]. Используя такой подход, удалось снизить риск рецидива в 2–3 раза, а безрецидивный период увеличить до 16 нед и более, в то время как период до наступления рецидива у пациентов, получавших периодически основу мази и эмульсенты, составил всего 4 нед [60]. В большом исследовании, проведенном в нескольких медицинских центрах с участием как взрослых (44 %), так и детей (66 %) (в возрасте от 3 мес до 65 лет) со среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, было отмечено значительное клиническое улучшение при интермиттирующем режиме назначения 0,05 % крема ФП в комбинации с эмульсентами [23]. Это позволило снизить риск рецидива в семь раз у взрослых и в восемь раз у детей. Кроме того, безрецидивный период при периодическом использовании ФП и эмульсентов превысил 20 нед, в то время как средняя продолжительность безрецидивного периода у пациентов, применявших основу крема и эмульсенты, составила всего 4–5 недель.

На данный момент нет достоверного объяснения тому факту, что крем действует эффективнее по сравнению с имеющей окклюзионные свойства мазью, сила действия которой при анализе сосудосуживающего действия оказалась такой же, несмотря на разные концентрации активного вещества в лекарственных формах [51]. В связи с этим за приведенными выше двумя клиническими исследованиями последовало аналогичное крупномасштабное исследование с участием только взрослых пациентов (12–65 лет), в котором была изучена эффективность и безопасность как 0,05 % крема, так и 0,005 % мази ФП, применяемых по одинаковой схеме [2]. После стабилизации вспышки атопического дерматита регулярное, дважды в неделю, добавление ФП к поддерживающей терапии эмульсентами достоверно снизило риск рецидива у больных среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом. Однако 0,05 % крем ФП оказался более эффективным, чем 0,005 % мазь ФП: риск рецидива уменьшился в шесть и два раза соответственно [2]. Авторы сделали вывод о том, что сила действия наружного кортикостероида, определяемая путем

анализа сосудосуживающего эффекта или эффекта побледнения кожи в качестве показателя трансдермального всасывания вещества, может не полностью отражать эффективность такого препарата в поддерживающей терапии пролежневых и активных очагов при атопическом дерматите. Кроме того, с косметической точки зрения мази являются жирными, и пациенты могут чувствовать себя менее комфортно, что может повлиять на комплаенс. Необходимо проведение дальнейших исследований для полного выяснения различия между этими двумя лекарственными формами.

Большинство опубликованных данных об эффективности ФП в поддерживающей терапии при атопическом дерматите касаются лечения взрослых. Поэтому в исследованиях последних лет сравнивали эффективность 0,05 % крема ФП, слабого 1 % крема гидрокортизона и средней силы действия 0,1 % крема гидрокортизон-17-бутирата в краткосрочной и поддерживающей терапии атопического дерматита у детей в возрасте 2–14 лет [32]. Соответствующий крем наносили дважды в сутки в течение 2–4 нед до стабилизации процесса, а затем лечение сводилось к необходимой периодической (до 2 раз/сут) обработке пораженных участков при первых признаках рецидива в течение 12 нед. Пациентам также было разрешено использовать эмульсенты по потребности. Показатели общего состояния, степени тяжести атопического дерматита, данные дневников пациентов на этапе поддерживающей терапии показали, что применение крема ФП два раза в сутки достоверно более эффективно при краткосрочной и длительной терапии среднетяжелого или тяжелого атопического дерматита, чем крем гидрокортизона или гидрокортизон-17-бутирата. Различия в результатах лечения 0,05 % кремом ФП и 0,1 % кремом гидрокортизон-17-бутирата отличались от данных, полученных ранее L. Juhlin [30], который сообщил об отсутствии отличий в эффективности этих средств. Последние наблюдения были проведены только у детей и показали, что ФП обеспечивает большие эффективность терапии и контроль заболевания при том же уровне переносимости в сравнении с 1 % кремом гидрокортизона.

Лечение псориаза флотиказона пропионатом

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность ФП и других средств для лечения псориаза — хронического иммунозависимого заболевания кожи с генетической предрасположенностью, которое характеризуется аномальной пролиферацией и дифференциацией эпидермальных кератиноцитов, а также воспалитель-

ной инфильтрацией кожи. В работе J. Callen [5] обсуждаются два двойных слепых рандомизированных 4-недельных исследования в параллельных группах, где сравнивали 0,05 % крем ФП и 0,1 % крем бетаметазона валерата, который является топическим кортикостероидом умеренной силы действия, в лечении больных псориазом среднетяжелой или тяжелой степени. Статистически достоверных различий в эффективности обоих средств не обнаружено. В последующем 4-недельном исследовании с участием 125 пациентов со среднетяжелым или тяжелым псориазом 0,05 % крем ФП оказался более эффективным, чем 0,1 % крем гидрокортизон-17-бутирата через 3 нед и в конце исследования. К моменту окончания лечения (после 4 нед терапии) у 79 % пациентов, получавших 0,05 % крем ФП, очищение кожи было оценено как отличное или хорошее в сравнении с 68 % больных, получавших 0,1 % крем гидрокортизон-17-бутирата [27].

F.G. Nünberger [46] описывает клиническое исследование, в котором сравнивали режим назначения 0,005 % мази ФП дважды в сутки с аналогичным режимом назначения 0,1 % мази гидрокортизон-17-бутирата у 115 пациентов со среднетяжелым или тяжелым псориазом. В большинстве случаев дерматоз был диагностирован давно, и средняя площадь поражения составляла 17 % поверхности тела. Для этой трудно поддающейся лечению группы пациентов мазь ФП оказалась более эффективным средством, чем мазь гидрокортизон-17-бутирата. ФП быстрее начинал действовать, значительно уменьшал явления шелушения и утолщения псориазных бляшек уже через 1 нед лечения и ослаблял эритему через 2 нед терапии. Отличное или хорошее очищение кожи в конце исследования определены у 72 % пациентов, получавших мазь ФП, в сравнении с 68 % больными, которым была назначена мазь гидрокортизон-17-бутирата. Сравнение эффективности 0,005 % мази ФП и 0,05 % мази сильного кортикостероида бетаметазон-17,21-дипропионата не показало статистически значимых отличий, в то время как оба средства были хорошо переносимыми [53]. Использование ФП связано с низким риском побочных эффектов на чувствительных участках лица и в зонах опрелости [37]. 0,005 % мазь ФП наносили дважды в сутки в течение 2 нед при краткосрочной терапии с последующей длительной поддерживающей терапией в течение 8 нед сниженной дозой до одного нанесения в сутки два дня подряд каждую неделю. У большинства пациентов улучшение сохранялось в течение 71 дня исследования, и ни у одного больного не наблюдалось клинических признаков атрофии кожи

или телеангиэктазий. Частота рецидивов на коже лица и в зонах опрелости была значительно ниже, чем на других участках [37].

Описанные результаты имеют большое практическое значение, поскольку применение ФП сопряжено с меньшим риском местных или системных побочных эффектов при лечении стероидчувствительных дерматозов, в частности, такого тяжелого рецидивирующего заболевания, как псориаз.

Лечение витилиго флотиказона пропионатом

Витилиго — это приобретенное заболевание кожи, вызванное исчезновением пигментных клеток из эпидермиса. Гистологические исследования демонстрируют полное отсутствие меланоцитов в пораженных участках. Несмотря на то что нет универсального эффективного и безопасного средства лечения этой болезни, хорошо известны многие варианты терапии, такие как фото-(химио)-терапия, методы аутотрансплантации, лечение депигментации и применение кортикостероидов [40]. Предполагается, что кортикостероиды подавляют воспалительные и аутоиммунные процессы в очагах активно прогрессирующих поражений, позволяя меланоцитам таким образом восстанавливать свою популяцию либо спонтанно, либо под действием УФ-облучения [40].

Новейшие стратегии включают длительную комбинированную терапию наружным ФП в сочетании с облучением длинноволновым УФ-светом (320–400 нм, А-УФ-излучение). Нанесение 0,05 % крема ФП раз в сутки в сочетании с облучением А-УФ-лучами (10 Дж/см²) дважды в неделю оказывает синергичное действие на восстановление пигментации локализованных поражений витилиго [62]. Комбинированная терапия способствовала лучшей репигментации, чем каждый из компонентов в отдельности. Перифолликулярная и краевая репигментация может наблюдаться на обрабатываемой коже уже через 6 нед терапии. После 9 мес лечения клинические и гистологические исследования не выявили признаков истончения кожи или телеангиэктазий ни у взрослых пациентов, ни у детей, и показали, что ФП является хорошо переносимым кортикостероидом, обладающим высокой противовоспалительной эффективностью при длительном лечении витилиго.

Заключение

Описаны многочисленные режимы клинического использования топического кортикостероида — ФП — в лечении больных атопическим дерматитом, псориазом и витилиго, которые свидетельствуют о центральной роли этого лекарственного

средства в дерматологической практике. Кроме того, появляются новые показания для применения ФП в связи с его положительным влиянием на барьерную функцию кожи, нарушенную в связи с контактным аллергическим дерматитом [20, 21]. Количество клинических исследований ФП с каждым годом увеличивается, и их результаты дают возможность говорить о возросшем терапевтическом потенциале этого лекарственного средства благодаря его эффективности и переносимости, связанной с повышенным сродством к рецепторам ГК и улучшенной фармакокинетикой.

Сравнительные исследования указывают на то, что ФП сочетает свойства сильного противовоспалительного средства с низкой вероятностью развития нежелательных системных и местных побочных эффектов: активность топического ФП, о которой судят по сосудосуживающему эффекту, является одной из самых высоких [51], в то время как способность уменьшать толщину кожи, аллергенный потенциал и сила подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечни-

ковой системы оказались исключительно слабыми. Эти параметры, в соответствии с инструкциями Немецкого дерматологического общества (Deutsche Dermatologische Gesellschaft), позволяют рассчитать терапевтический индекс как полезный показатель качества для сравнения наиболее часто назначаемых топических кортикостероидов в Германии [12].

Значение терапевтического индекса для ФП является самым высоким в настоящее время, но следует заметить, что это не указывает на отличие от других топических глюкокортикоидов с повышенным соотношением пользы к риску (предникарбат, метилпреднизолон ацепонат и мометазон фуруат), ФП остается одним из немногих лекарственных средств, которые можно назвать препаратами выбора когда речь заходит об использовании на особо чувствительных участках, а также в поддерживающей терапии подверженных к рецидивам хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как атопический дерматит и псориаз.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

СТУТ/10/UA/01.03.2010/3226

Список литературы

1. Atsuta J., Plitt J., Bochner B.S., Schleimer R.P. Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1999.— Vol. 20.— P. 643–650.
2. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al., Multinational Study Group. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: Randomised, double blind, parallel group study // *BMJ.*— 2003.— Vol. 326.— P. 1367–1373.
3. Boner A.L., Richelli C., De Stefano G. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in children with atopic dermatitis treated with clobetasone butyrate and its clinical evaluation // *Int. J. Pharmacol. Ther. Toxicol.*— 1985.— Vol. 23.— P. 118–120.
4. Bridgman A. The use of wet-wrap dressings for eczema // *Paediatr Nurs.*— 1995.— Vol. 7.— P. 24–27.
5. Callen J. Comparison of safety and efficacy of fluticasone propionate cream, 0.05 %, and betamethasone valerate cream, 0.1 %, in the treatment of moderate-to-severe psoriasis // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 45–50.
6. Cornell R.C., Stoughton R.B. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis // *Arch Dermatol.*— 1985.— Vol. 121.— P. 63–67.
7. De Bosscher K., Van den Berghe W., Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression // *Endocr. Rev.*— 2003.— Vol. 24.— P. 488–522.
8. Delescluse J., van der Endt J.D. A comparison of the safety, tolerability, and efficacy of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 32–38.
9. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E. et al. In vitro effects of fluticasone propionate on IL-13 production by mitogen-stimulated lymphocytes // *Mediators Inflamm.*— 2002.— Vol. 11.— P. 187–190.
10. Dooms-Goossens A.E., Degref H.J., Marien K.J., Coopman S.A. Contact allergy to corticosteroids: A frequently missed diagnosis? // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— Vol. 21.— P. 538–543.
11. Dykes P.J., Marks R., Hill S. et al. The kinetics of skin thinning induced by topical fluticasone propionate 0.05 % cream in volunteer subjects // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1996.— Vol. 21.— P. 180–184.
12. Elsner P., Kerscher M., Korting H.C. et al. Topische dermatotherapie mit glukokortikoiden — Therapeutischer Index // AWMF online 2003.— www.awmf-leitlinien.de: AWMF-Reg.— Nr. 013/034.1.
13. English J.S. Corticosteroid-induced contact dermatitis: A pragmatic approach // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2000.— Vol. 25.— P. 261–264.
14. Falcoz C., Oliver R., McDowall J.E. et al. Bioavailability of orally administered micronised fluticasone propionate // *Clin. Pharmacokinet.*— 2000.— Vol. 39.— P. 9–15.
15. Fisher D.A. Adverse effects of topical corticosteroid use // *West. J. Med.*— 1995.— Vol. 162.— P. 476.
16. Fowler P.D., Gazis A.G., Page S.R., Jones N.S. A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis // *Clin. Otolaryngol.*— 2002.— Vol. 27.— P. 489–493.
17. Friedlander S.F., Hebert A.A., Allen D.B. Fluticasone Pediatrics Safety Study Group: Safety of fluticasone propionate cream 0.05 % for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 46.— P. 387–393.
18. Gangemi S., Ruello A., Arena A. et al. In vitro effect of fluticasone propionate on interleukin 8 production by monocytes obtained from patients affected by moderate-severe allergic asthma // *Pharmacology.*— 2002.— Vol. 66.— P. 57–60.

19. Goossens A., Huygens S., Matura M., Degreef H. Fluticasone propionate: A rare contact sensitizer // *Eur. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 11.— P. 29–34.
20. Hachem J.P., De Paepe K., Vanpee E. et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2002.— Vol. 27.— P. 47–50.
21. Hachem J.P., De Paepe K., Vanpee E. et al. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: An experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements // *Dermatology.*— 2001.— Vol. 202.— P. 314–319.
22. Hagan J.B., Kita H., Gleich G.J. Inhibition of interleukin-5 mediated eosinophil viability by fluticasone 17-propionate: Comparison with other glucocorticoids // *Clin. Exp. Allergy.*— 1998.— Vol. 28.— P. 999–1006.
23. Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // *Br. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 147.— P. 528–537.
24. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // *Respir Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 25–29.
25. Hogger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // *Steroids.*— 1994.— Vol. 59.— P. 597–602.
26. Hogger P. Comparison of the tissue affinity of glucocorticoids to human lung, nasal, and skin tissue in vitro // *Arzneimittelforschung.*— 2001.— Bd. 51.— S. 825–831.
27. James M. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing fluticasone propionate cream, 0.1 %, applied twice daily for 4 weeks in the treatment of psoriasis // *Cutis.*— 1996.— Vol. 67.— P. 2–9.
28. Johnson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 1995.— Vol. 107.— P. 439–440.
29. Johnson M. The anti-inflammatory profile of fluticasone propionate // *Allergy.*— 1995.— Vol. 50.— P. 11–14.
30. Juhlin L. Comparison of fluticasone propionate cream, 0.05 %, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0.1 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 51–56.
31. Katz H.I. Topical corticosteroids // *Dermatol Clin.*— 1995.— Vol. 13.— P. 805–815.
32. Kirkup M.E., Birchall N.M., Weinberg E.G. et al. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children – Two comparative studies with fluticasone propionate (0.05 %) cream // *J. Dermatol. Treat.*— 2003.— Vol. 14.— P. 141–148.
33. Kolbe L., Kligman A.M., Schreiner V., Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skins // *Skin. Res. Technol.*— 2001.— Vol. 7.— P. 73–77.
34. Korting H.C., Kerscher M.J., Schofer-Korting M. Topical glucocorticoids with improved benefit/risk ratio: Do they exist? // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 27.— P. 87–92.
35. Korting H.C. Topical glucocorticoids and thinning of normal skin as to be assessed by ultrasound / Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio / Ed. by Korting H.C., Maibach H.I.— Basel: Karger, 1993.— P. 114–121.
36. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 62–68.
37. Lebwohl M.G., Tan M.H., Meador S.L., Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005 % on patients with psoriasis of the face and intertriginous areas // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 44.— P. 77–82.
38. Llewellyn-Jones C.G., Hill S.L., Stockley R.A. Effect of fluticasone propionate on neutrophil chemotaxis, superoxide generation, and extracellular proteolytic activity in vitro // *Thorax.*— 1994.— Vol. 49.— P. 207–212.
39. Li J.T., Goldstein M.F., Gross G.N. et al. Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1999.— Vol. 103.— P. 622–629.
40. Liu X.Q., Shao C.G., Jin P.Y. et al. Treatment of localized vitiligo with ulobetasol cream // *Int. J. Dermatol.*— 1990.— Vol. 29.— P. 295–297.
41. Lucky A.W., Leach A.D., Laskarzewski P., Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children // *Pediatr. Dermatol.*— 1997.— Vol. 14.— P. 321–324.
42. Makarov S.S. NF-kappa B as a therapeutic target in chronic inflammation: Recent advances // *Mol. Med. Today.*— 2000.— Vol. 6.— P. 441–448.
43. Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G. et al., CASM-DE-01 Study Group. Pimecrolimus cream in the longterm management of atopic dermatitis in adults: a six-month study // *Dermatology.*— 2002.— Vol. 205.— P. 271–277.
44. McKenzie A.W., Stoughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids // *Arch. Dermatol.*— 1962.— Vol. 86.— P. 608–610.
45. McLean H.M., Khalil M.A., Heiman A.S., Lee H.J. Novel fluorinated anti-inflammatory steroid with reduced side effects: Methyl-9-alpha-fluoroprednisolone-16-carboxylate // *J. Pharm. Sci.*— 1994.— Vol. 83.— P. 476–480.
46. Nurnberger F.G. A comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, and hydrocortisone-17-butyrate ointment, 0.1 %, in the treatment of psoriasis // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 39–44.
47. Pei A.Y., Chan H.H., Ho K.M. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1 % mometasone furoate and 0.005 % fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children // *Pediatr. Dermatol.*— 2001.— Vol. 18.— P. 343–348.
48. Phillipps G.H. Structure-activity relationships of topically active steroids: The selection of fluticasone propionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 19–23.
49. Phillipps G.H., Bailey E.J., Bain B.M. et al. Synthesis and structure-activity relationships in a series of anti-inflammatory corticosteroid analogues, halomethyl androstane-17-beta-carbothioates and 17-beta-carboselenoates // *J. Med. Chem.*— 1994.— Vol. 37.— P. 3717–3729.
50. Popper T.L., Gentles M.J., Kung T.T. et al. Structure-activity relationships of a series of novel corticosteroids // *J. Steroid. Biochem.*— 1987.— Vol. 27.— P. 837–843.
51. Preclinical data on file, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG.— Munich, Germany.
52. Przybilla B., Eberlein-Konig B., Rueff F. Practical management of atopic eczema // *Lancet.*— 1994.— Vol. 343.— P. 1342–1346.
53. Roberts D.T. Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05 %, in the treatment of psoriasis // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 27–31.
54. Spencer C.M., Wiseman L.R. Topical fluticasone propionate: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders // *Biodrugs.*— 1997.— Vol. 7.— P. 318–334.
55. Zeffler S.J. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2001.— Vol. 108.— P. 26–31.
56. Tan M.H., Meador S.L., Singer G., Lebwohl M.G. An open-label study of the safety and efficacy of limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, in patients with atopic dermatitis of the face and intertriginous areas // *Int. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 41.— P. 804–809.
57. Tan C.Y., Marks R., Payne P. Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning // *J. Invest. Dermatol.*— 1981.— Vol. 76.— P. 126–128.
58. Tan M.H., Lebwohl M., Esser A.C., Wei H. The penetration of 0.005 % fluticasone propionate ointment in eyelid skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 45.— P. 392–396.
59. Sharp M.D. A comparison of twice-daily and once-daily administration of fluticasone propionate cream, 0.05 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 19–26.
60. Van Der Meer J.B., Glazenburg E.J., Mulder P.G. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 140.— P. 1114–1121.
61. Venning V.A. Fluticasone propionate sensitivity in a patient with contact allergy to multiple corticosteroids // *Contact Dermatol.*— 1995.— Vol. 33.— P. 48–49.

62. Westerhof W., Nieuweboer-Krobotova L., Mulder P.G., Glazenburg E.J. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo // *Arch. Dermatol.*— 1999.— Vol. 135.— P. 1061–1066.
63. Wilkinson S.M., Jones M.F. Corticosteroid usage and binding to arginine: Determinants of corticosteroid hypersensitivity // *Br. J. Dermatol.*— 1996.— Vol. 135.— P. 225–230.
64. Wilkinson S.M., Beck M.H. Fluticasone propionate and mometasone furoate have a low risk of contact sensitization // *Contact Dermatitis.*— 1996.— Vol. 34.— P. 365–366.
65. Wolkerstorfer A., Visser R.L., De Waard van der Spek F.B. et al. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: Influence of corticosteroid dilution // *Br. J. Dermatol.*— 2000.— Vol. 143.— P. 999–1004.
66. Wolkerstorfer A., Strobos M.A., Glazenburg E.J. et al. Fluticasone propionate 0.05 % cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05 % cream twice daily in children with atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— Vol. 39.— P. 226–231.
67. Young M.M.R., Sohail S., Harding S.M. A comparison of the systemic absorption of fluticasone propionate and betamethasone valerate after topical application of cream formulations // *Br. J. Dermatol.*— 1994.— Vol. 131.— P. 35–36.
68. Zhang X., Moilanen E., Kankaanranta H. Enhancement of human eosinophil apoptosis by fluticasone propionate, budesonide, and beclomethasone // *Eur. J. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 406.— P. 325–332.

О.Ю. Туркевич, О.О. Сизон

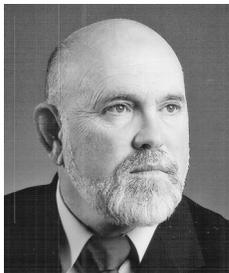
Флютіказону пропіонат: ефективний і безпечний стероїд для місцевого лікування дерматозів

Флютіказону пропіонат — перший топічний кортикостероїд групи карбоніоатів випускається у вигляді 0,05 % крему і 0,005 % мазі для короткочасного і підтримувального лікування пацієнтів з атопічним дерматитом, псоріазом і вітиліго. Після застосування флютіказону пропіонату спостерігається якісніше очищення шкіри, навіть на тих її ділянках, що складно піддаються лікуванню, зокрема обличчя, повіки і зони поприлості. Флютіказону пропіонат зарекомендував себе як безпечний і ефективний засіб навіть у лікуванні дітей з атопічним дерматитом.

A.Yu. Tyrevish, O.O. Syzon

Fluticasone propionate: effective and safe steroid for the topical treatment of dermatoses

Fluticasone propionate is the first topical corticosteroid of the carbonate group that is produced as 0.05 % cream and 0.005 % ointment for the short-term and prophylactic treatment of patients with atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo. After the fluticasone propionate using skin clear even in those areas that has resistance to the treatment, such as face, eyelids, intertriginous zones etc. Fluticasone propionate showed itself as safety and effective medicine even in the treatment of atopic children.



О.А. Каденко

Львовский национальный медицинский университет
Хмельницкий областной кожно-венерологический
диспансер

Антигистаминный препарат нового поколения «L-Цет» в лечении больных острой и хронической крапивницей, аллергическим контактным дерматитом

Ключевые слова

Крапивница, аллергический контактный дерматит, левоцетиризин, дерматологический индекс качества жизни (DLQI), клиническая эффективность.

На планете от различных проявлений аллергии страдает каждый третий человек. К тому же за последние 20 лет отмечено стремительное увеличение количества случаев различных аллергических заболеваний. Распространенность аллергических заболеваний по всему миру обусловлена как факторами внешней среды, так и изменением поведения и привычек людей [3, 4, 7].

Крапивница — одно из самых распространенных аллергических заболеваний, которому подвержены люди практически всех возрастных категорий [6]. Согласно статистическим данным, у 15–20 % населения земного шара в течение жизни наблюдается по крайней мере один эпизод крапивницы. Значительное разнообразие этиологических факторов и разная степень реактивности организма человека определяют многообразие клинических форм крапивницы, лечение которых требует дифференцированного подхода [6]. Хроническую эндогенную форму крапивницы часто обуславливают очаги хронической инфекции в организме человека, которые трудно поддаются лечению. Эта форма заболевания наблюдается при нарушениях обмена веществ, заболеваниях пищеварительного канала и гепатобилиарной системы (холецистит, хронический гепатит, дисбактериоз), у больных сахарным диабетом, при болезнях крови, злокачественных новообразованиях, кахексии, алкоголизме и наркомании, инфекционных

заболеваниях. Тем не менее, несмотря на большой перечень нозологических единиц, на фоне которых развивается крапивница, более чем в 95 % случаев даже при самом тщательном обследовании не удается выявить этиологический фактор [3, 4, 6].

Как известно, аллергический ответ — это очень сложный процесс, включающий дегрануляцию тучных клеток, активацию Т-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов и в меньшей степени базофилов, а также синтез и высвобождение хемокинов. Образование и секреция медиаторов воспаления тучными клетками и эозинофилами прямо и/или косвенно способствует появлению симптомов аллергии, наиболее изучен из них гистамин.

Первые лекарственные средства, обладающие антигистаминной активностью, были созданы в 1936 г. (D. Bovet, A. Staub). А в 1960-х удалось доказать гетерогенность рецепторов гистамина в организме и выделить их подтипы — H₁, H₂ и H₃. Они различаются по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде. Это открытие ознаменовало начало периода активного синтеза и клинического тестирования разнообразных антигистаминных препаратов, которые на сегодняшний день насчитывают уже три поколения. Представители антигистаминных препаратов первого поколения блокируют дей-

ствие гистамина на H_1 -рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому эти лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, а только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы — одновременно и обратимо.

Кроме того, антигистаминным препаратам первого поколения свойственны нежелательные эффекты: седативный — сонливость, снижение концентрации внимания и координации движений, сухость во рту; антихолинергический — запор, задержка мочи, тахикардия, колебания артериального давления. Вместо одних проблем у аллергиков появились другие, ограничившие возможности клинического применения этих препаратов (например, у водителей или представителей профессий, требующих высокой концентрации внимания). Причина таких реакций в неселективности лекарственных средств первого поколения — они блокируют рецепторы не только гистамина, но и других типов, проникают через гематоэнцефалический барьер [2].

Поэтому необходимость в совершенствовании свойств антигистаминных лекарственных средств привела к появлению нового поколения препаратов. При применении антигистаминных препаратов второго поколения в терапевтических дозах не наблюдается седативный эффект, однако эти лекарственные средства способны вызвать осложнения другого рода.

Прием этих препаратов в терапевтических дозах сопровождался нарушениями сердечного ритма (кардиотоксический эффект), что связано с особенностями метаболизма и фармакокинетики. Было установлено, что терапевтический эффект антигистаминных средств второго поколения практически полностью обусловлен их активными метаболитами, образующимися в печени при участии ферментов системы цитохрома P450, а негативное влияние на электрическую активность сердца вызвано неизменными препаратами. Соответственно, при передозировке, нарушении функции печени или одновременном приеме ингибиторов микросомальных ферментов метаболизм исходных соединений замедляется, а их концентрация в плазме крови растет. Вот почему вероятность развития кардиотоксического эффекта этих препаратов увеличивается при одновременном назначении с макролидами, противогрибковыми средствами группы азолов (кетоконазолом и итраконазолом), некоторыми антиаритмическими препаратами и антидепрессантами, при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов

с выраженными нарушениями функции печени и электролитным дисбалансом [2].

Осуществить патогенетическую терапию системного аллергического воспаления независимо от нозологической формы заболевания и при этом обеспечить больному надлежащее качество жизни, а также избежать развития побочных явлений удалось с помощью антигистаминных средств третьего поколения, которые являются активными метаболитами своих предшественников [2].

Представителем антигистаминных средств третьего поколения является «Л-Цет» (левоцетиризин дигидрохлорид) компании «Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД». Известно, что цетиризин — смесь двух стереоизомеров (левоцетиризина и декстроцетиризина), из которых только левоцетиризин обладает антигистаминным действием. Левоцетиризин по сродству к H_1 -гистаминовым рецепторам оказывается в два раза сильнее цетиризина, применяется в два раза меньшей дозе, чем цетиризин, и, кроме того, практически не метаболизируется в организме, что снижает риск побочных действий и лекарственных взаимодействий [1, 5].

«Л-Цет» влияет на гистаминазависимую стадию аллергических реакций: уменьшает проницаемость сосудов, миграцию эозинофилов и высвобождение медиаторов воспаления, устраняя экссудацию и зуд [1, 5]. Показания к назначению «Л-Цет» — хроническая идиопатическая крапивница, аллергический ринит, в том числе круглогодичный.

Левоцетиризин обладает отличной фармакокинетикой. После приема одной дозы препарата внутрь действие его развивается в ближайшие 15 мин и сохраняется на протяжении целых суток (24 ч) [1, 5].

Сродство (афинность) левоцетиризина к H_1 -рецепторам в 600 раз превышает сродство к другим (холинергическим, мускариновым, серотониновым) рецепторам, и он практически не имеет антихолинергического и антисеротонинового действия. Левоцетиризин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому в терапевтических дозах не оказывает седативного действия [1, 5].

Рекомендуемая суточная доза «Л-Цет» для взрослых и детей старше 6 лет составляет 5 мг (1 таблетка, которую следует принимать в одно и то же время вечером). При хронических аллергических заболеваниях курс лечения может длиться до 12 месяцев.

Цель работы — изучить эффективность, переносимость и безопасность препарата «Л-Цет» у пациентов с крапивницей, аллергическим контактным дерматитом.

Таблица 1. Динамика изменения субъективных симптомов у пациентов до и после лечения (n = 54)

Симптом	До лечения				После лечения			
	Баллы							
	0	1	2	3	0	1	2	3
Интенсивность зуда	0	19 (35,2 %)	30 (55,5 %)	5 (9,3 %)	45 (83 %)	9 (17 %)	0	0
Усиление зуда вечером или ночью	0	22 (40,7 %)	28 (51,9 %)	4 (7,4 %)	44 (81,5 %)	10 (18,5 %)	0	0
Количество высыпаний	0	21 (38,9 %)	29 (53,7 %)	4 (7,4 %)	41 (76 %)	12 (22,2 %)	1 (1,8 %)	0

Материалы и методы

В исследование включено 54 пациента с крапивницей и аллергическим контактным дерматитом в возрасте 18–60 лет обоих полов: мужчин — 21, женщин — 33. Курс лечения — 10 дней у пациентов с острой крапивницей и аллергическим контактным дерматитом, 30 дней у пациентов с хронической крапивницей.

Дозовый режим «L-Цет»: 1 таблетка (5 мг) однократно вечером.

Основные и второстепенные показатели, которые оценивали в ходе исследования: ОАК (лейкоциты, эозинофилы, СОЭ), биохимический анализ крови (АЛТ), показатели АД, ЧСС.

Динамику субъективных жалоб оценивали по шкале тяжести симптомокомплекса острой и хронической крапивницы, аллергического контактного дерматита.

Кроме того, в качестве одного из критериев оценки эффективности терапии использован дерматологический индекс качества жизни (DLQI) — сам больной заполняет анкету. DLQI определяется путем суммирования баллов по каждому вопросу анкеты. Чем больше сумма баллов, тем хуже качество жизни пациента. Максимальный индекс равен 30. DLQI также может быть выражен в процентах от максимально возможного балла из 30.

Оценка эффективности

Критериями эффективности исследуемого лекарственного средства являлись степень уменьшения основных клинических проявлений и уменьшение жалоб со стороны больного.

Эффективность препарата оценивали в баллах по следующей шкале:

3 балла — высокая эффективность (полная клиническая ремиссия);

2 балла — умеренная (уменьшение клинических проявлений на 50–75 %);

1 балл — низкая (уменьшение клинических проявлений менее чем на 50 %);

0 баллов — препарат не эффективен (нет изменений клинических проявлений).

Субъективные симптомы регистрировали по следующим параметрам: интенсивность зуда, усиление зуда в вечернее время или ночью, количество высыпаний.

Степень выраженности признаков оценивали в баллах по следующей шкале:

0 баллов — нет симптомов;

1 балл — слабая степень выраженности;

2 балла — умеренная степень выраженности;

3 балла — значительная степень выраженности.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены баллы оценки субъективных симптомов до и после лечения. Как видно из приведенной таблицы, выраженность субъективных симптомов значительно уменьшилась в результате проведенного лечения.

Уменьшение интенсивности кожного зуда и количества высыпаний у пациентов свидетельствуют о высокой эффективности исследуемого препарата (рисунок).

Данные дерматологического индекса качества жизни (DLQI) пациентов до и после лечения представлены в табл. 2. Снижение дерматологического индекса качества жизни (DLQI) пациентов является доказательством эффективности исследуемого препарата.

У всех пациентов до и после лечения изучали показатели общего анализа крови (табл. 3). В результате лечения пациентов препаратом «L-Цет»

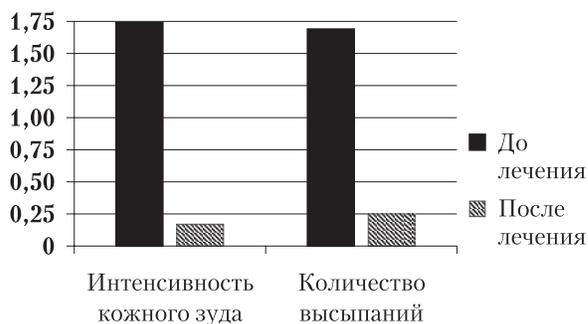


Рисунок. Интенсивность кожного зуда и количество высыпаний до и после лечения, баллы

Таблиця 2. **Індекс качества жизни (DLQI) пациентов до и после лечения**

Індекс DLQI	До лечения	После лечения
14–16	30 (55,6 %)	—
7–10	18 (33,3 %)	6 (11 %)
3–5	6 (11,1 %)	21 (39 %)
0–2	—	27 (50 %)

Таблиця 3. **Динамика показателей анализа крови у пациентов**

Показатель	До лечения	После лечения
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	$4,52 \pm 0,33$	$4,30 \pm 0,31$
Гемоглобин	$126,1 \pm 4,65$	$124,5 \pm 5,2$
Цветной показатель	$0,95 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,03$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	$6,1 \pm 0,43$	$5,1 \pm 0,54$
палочкоядерные, %	$5,5 \pm 0,12$	$2,4 \pm 0,16$
сегментоядерные, %	$50,1 \pm 1,47$	$49,2 \pm 1,58$
Эозинофилы, %	$12,1 \pm 0,66$	$5,2 \pm 0,6^*$
моноциты, %	$2,9 \pm 0,07$	$4,0 \pm 0,14$
лимфоциты, %	$29,4 \pm 2,3$	$39,2 \pm 1,2$
СОЕ, мм/ч	$10,1 \pm 1,8$	$6,2 \pm 2,1$

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность расхождения показателей до и после лечения.

отмечается достоверное снижение общего количества эозинофилов в крови, что является благоприятным признаком в течении аллергического процесса. Достоверных изменений других показателей общего анализа крови у пациентов не зарегистрировано.

Содержание АЛТ в крови пациентов ($n = 54$) до лечения составило ($0,31 \pm 0,02$) ммоль/л, после — $0,31 \pm 0,02$, что свидетельствовало об отсутствии патологических отклонений.

В табл. 4 отражена терапевтическая эффективность препарата «L-Цет» у пациентов с острой и хронической крапивницей, аллергическим контактным дерматитом.

Таким образом, анализируя результаты клинических и лабораторных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности препарата «L-Цет» в лечении острой и хронической крапивницы, аллергического контактного дерматита.

Таблиця 4. **Оценка эффективности препарата «L-Цет»**

Эффективность	Количество пациентов
Высокая (3 балла)	47 (87 %)
Умеренная (2 балла)	5 (9,3 %)
Низкая (1 балл)	2 (3,7 %)
Отсутствие (0 баллов)	0

Оценка переносимости

Переносимость препарата оценивали в баллах по следующей шкале:

3 балла — очень хорошая (побочных реакций не отмечено);

2 балла — хорошая (незначительные побочные реакции, не оказывающие влияние на состояние больного и не требующие отмены);

1 балл — удовлетворительная (побочные реакции, влияющие на состояние пациента, но не требующие отмены);

0 баллов — неудовлетворительная (побочные реакции оказывают значительное влияние и требуют отмены).

У 52 пациентов переносимость была оценена в 3 балла, у остальных 2 — в 1 балл.

Побочные эффекты

Во время исследования у 1 пациента отмечалась общая слабость на протяжении большей части курса лечения препаратом «L-Цет», еще 1 пациент жаловался на незначительную тошноту, однако эта жалоба не была связана с приемом препарата и не потребовала его отмены. Возможно, это было вызвано тем, что больной имел хроническую патологию пищеварительного канала.

Выводы

В результате клинического исследования установлено, что лекарственный препарат «L-Цет» («Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД») является эффективным средством для лечения крапивницы и аллергического контактного дерматита. Препарат «L-Цет» хорошо переносят пациенты; не зарегистрированы патологические изменения лабораторных показателей клинического обследования пациентов в процессе лечения. На основании результатов клинического исследования «L-Цет» можно рекомендовать для применения в лечении пациентов с острой и хронической крапивницей, аллергическим контактным дерматитом.

Список литературы

1. Гришко П.В., Старунова Т.Г. Опыт применения левоцетиризина у больных аллергическими заболеваниями // Аллергология.— 2007.— № 18 (175).— С. 49—51.
2. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // РМЖ.— 2001.— Т. 9, № 21.— С. 945—949.
3. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова.— М.: МЕДэкспресс-информ, 2002.— С. 208—230.
4. Патерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина.— М.: Медицина, 2002.— С. 454—483.
5. Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения // Аллергология.— 2006.— № 2.— С. 25—31.
6. Creaves M.V. Chronic urticaria // W. Engl. J. Med.— 1995.— Vol. 332.— P. 1767—1772.
7. Frossard N. et al. XXI Scandinavian Congress of Allergology.— 21—29 Aug. 2002.

О.А. Каденко

Антигістамінний препарат нового покоління «L-Цет» у лікуванні хворих на гостру і хронічну кропив'янку, алергійний контактний дерматит

Клінічне дослідження препарату «L-Цет» у хворих на кропив'янку й алергійний контактний дерматит підтверджує його клінічну ефективність. «L-Цет» має високий профіль безпеки й мінімум побічних дій. Результати клінічного дослідження дають підстави рекомендувати препарат «L-Цет» для використання у практичній охороні здоров'я.

О.А. Kadenko

Antihistaminic preparation of new generation L-Cet in the treatment of patients with acute and chronic urticaria and allergic contact dermatitis

Analysis of the clinical study of L-Cet in patients with urticaria and allergic contact dermatitis confirms a clinical efficacy of this medicine. L-Cet has a high safety and minimum side effects. Due to this clinical study L-Cet is recommended for its administration in the practical public health services.



Т.В. Проценко

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Местная терапия *acne vulgaris* с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств (обзор литературы)

Ключевые слова

Фиксированные комбинации, клиндамицин, бензоил пероксид, акне, топические ретиноиды, комедоны, гель.

А *acne vulgaris* (далее акне) представляет собой наиболее распространенное заболевание аппарата сальных желез. Около 80 % представителей человеческой популяции хотя бы раз в жизни имели эпизод акне. Как правило, заболевание характерно для подросткового возраста, и один эпизод длится в среднем 4–5 лет. Выделяют понятие физиологического акне подросткового возраста, которое характеризуется относительно легким течением. Вопреки опубликованным данным у большинства пациентов нет гормональных нарушений [1]. В качестве современных концепций рассматривают изменение реактивности и гиперреакцию сально-волосяных фолликулов на нормальный уровень гормонов. В отдельных случаях эпизоды акне достигают 10–12 лет, а иногда и 40–50 лет, переходя из подросткового и юношеского в зрелый возраст, сопровождаются выраженным воспалением, образованием кист и узлов и последствиями в виде рубцевания. До данным разных авторов, до 50 % взрослого населения страдает акне [8, 22–24, 43, 44, 50].

Кроме собственно *acne vulgaris*, выделяют отдельные этиопатогенетические варианты акне, которые представлены акне новорожденных (до 6 мес), акне раннего детского возраста (дети от 6 до 16 мес), акне при эндокринной патологии (например, вирильный синдром и синдром поликистозных яичников), тропическое акне (наблюдаемое у людей, которые меняют климатический пояс с холодного или умеренного на тропичес-

кий, более жаркий и влажный), акне, связанное с профессиональными вредностями (воздействием неблагоприятных физических, химических и биологических факторов), косметическое и ятрогенное акне (применение комедоногенных компонентов косметики, окклюзивных основ, а также лекарственных средств: гонадотропинов, глюкокортикостероидов, препаратов лития, йодидов, бромидов, антиконвульсантов, изониазида), механическое акне (хроническое трение и давление на определенный участок кожи, механическая окклюзия кожи, например, «акне скрипачей») [1, 7].

Согласно последнему отчету Глобального альянса по лечению акне (2009), это заболевание следует рассматривать как хроническое, о чем свидетельствуют: рецидивы, манифестация обострений с длительным регрессом симптоматики, а также выраженное влияние на социальные и психологические аспекты качества жизни пациентов [21, 51]. Степень негативного влияния акне на качество жизни не коррелирует с объективным состоянием пациентов; даже легкое акне может обуславливать выраженную дисморфофобию, депрессию, а в некоторых случаях быть причиной более тяжелых расстройств и даже суицидальных попыток. При сравнении с другими хроническими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и эпилепсия, акне характеризуется более выраженным влиянием на социальную и психологическую компоненты ка-

чества жизни [11, 21, 35, 51]. В связи с этим для оценки степени тяжести акне используют не только объективный анализ количества воспалительных и невоспалительных элементов на коже, но и опросники для пациентов, отражающие уровень их социального и психологического дискомфорта [30, 36, 39].

В патогенезе акне выделяют четыре принципиальных механизма [20, 51]:

- 1) гиперпродукция кожного сала;
- 2) нарушения процесса фолликулярной кератинизации (ороговения фолликулярного эпителия);
- 3) колонизация фолликулов *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*);
- 4) воспаление.

Все механизмы тесно взаимосвязаны и могут отягощать друг друга [27, 28]. Комедоногенез представляет собой очень сложный процесс, который включает воздействие продуктов жизнедеятельности и токсинов *P. acnes*, цитокинов и гормонов на кератиноциты протоков сальных желез. Среди гормональных соединений особое место занимает активный метаболит дигидротестостерон, который образуется из тестостерона под воздействием энзима 5- α -редуктазы. Дигидротестостерон способен значительным образом увеличивать активность сальных желез, тем самым обуславливая гиперпродукцию кожного сала.

На основании объективной оценки количества невоспалительных и воспалительных элементов выделяют три степени тяжести акне:

- легкая — до 20 комедонов или до 15 воспалительных элементов, или всего до 30 элементов на коже;
- средняя — от 20 до 100 комедонов или от 15 до 50 воспалительных элементов, или всего от 30 до 125 элементов на коже;
- тяжелая — от 5 узлов или кист или от 100 комедонов, или от 50 воспалительных элементов, или всего от 125 элементов на коже.

Следует отметить, что такой подход к классификации акне не может в полной мере характеризовать степени тяжести заболевания. По мнению экспертов Глобального альянса по улучшению последствий акне (далее — Глобальный альянс), степень психологического дискомфорта не коррелирует со степенью тяжести акне [20, 28]. Психологический статус пациента может выступать отдельным критерием для оценки тяжести акне и служить показанием к системной терапии (при выраженном психологическом дискомфорте, дисморфофобии и депрессивных расстройствах) [1, 10, 36].

В повседневной практике клиницисты используют также классификацию акне, основанную на

преобладании тех или иных элементов: акне комедоное, акне папулезное, акне пустуллезное (или акне папуло-пустуллезное), акне узловое, акне конглобатное. Более условное деление акне на невоспалительное, воспалительное и так называемые последствия акне в виде рубцов (постакне). Это удобный подход, однако и он несет в себе определенную степень субъективности [7, 10].

С целью унификации всех терапевтических подходов, их сопоставления и оценки уровней доказательности в отношении эффективности, безопасности и комплаентности при лечении акне Американская ассоциация дерматологов (AAD) стала инициатором создания Глобального альянса экспертов, который разработал рекомендации по лечению акне и опубликовал в журнале Американской академии дерматологии в 2003 году [20]. Этот важный документ с изменениями и дополнениями, особенно в части патогенетических механизмов развития акне и применения местных комбинированных средств, был переиздан в 2007 году [21]. Последняя публикация рекомендаций Глобального альянса вышла в мае 2009 года [51]. В ней существенным образом пересмотрены подходы к назначению антибиотикотерапии при акне, место световой и лазеротерапии в комплексном лечении и предотвращении рубцовых изменений на коже, утверждена концепция акне как хронического заболевания. Следует отметить, что на сегодняшний день эти рекомендации можно рассматривать как ведущий международный документ, регулирующий подходы к профилактике, основному и поддерживающему лечению акне. Кроме этого, заслуживают внимания Рекомендации по лечению акне Комитета экспертов Американской академии педиатрии (2006) и Рекомендации по лечению легкого и среднетяжелого акне для врачей общей практики, опубликованные в Великобритании в 2008 году [5, 36].

Комитет экспертов Глобального альянса пришел к выводу, что акне как хроническое заболевание требует агрессивной терапии с целью предотвращения тяжелых последствий в виде рубцовых изменений, особенно на лице, а также улучшения психологического статуса больных [7, 20–22, 35, 40, 43, 51]. Терапия акне должна основываться на доказательных принципах и одновременно влиять на разные патогенетические звенья. Также очень важно дифференцировать показания к местной и системной терапии. Кроме рутинной оценки количества элементов акне, позволяющих верифицировать степень тяжести заболевания и показания к системной терапии, критериями для ее назначения должно быть фульминантное акне и акне, имеющее тенденцию к быстрому рубцева-

нию, отсутствие эффекта от проводимого ранее лечения (местного или системного), а также выраженный психологический дискомфорт у пациента, депрессия/дисморфофобия независимо от объективной оценки [1, 51].

Для оценки существующих местных комбинаций для лечения акне прежде всего следует рассмотреть лекарственные средства, используемые в качестве монокомпонентов. К ним относятся:

- 1) топические ретиноиды — естественные и синтетические аналоги витамина А;
- 2) топические антибиотики;
- 3) топические антисептики — бензоил пероксид (ВРО) и азелаиновая кислота
- 4) салициловая кислота.

Топические ретиноиды

Топические ретиноиды рассматривают как терапию «первой линии» при легком и среднетяжелом акне. Это группа структурных аналогов природного витамина А (ретинол, ретиналь, полностью ретиноевая кислота — третиноин, 13-цис-ретиноевая кислота — изотретиноин и 9-цис-ретиноевая кислота — алитретиноин), а также синтетические его производные (адапален, тазаротен), обладающие сходным фармакологическим действием. Ретиноиды играют фундаментальную роль в эмбриогенезе, репродукции, зрении, контроле клеточного роста и дифференцировке клеток и тканей. Действие ретиноидов на клеточном уровне осуществляется через два принципиальных класса рецепторов, относящихся к суперсемейству стероидных-тиреоидных-кальциферол рецепторов: рецепторы ретиноевой кислоты и семейство ретиноидного рецептора X [1, 6]. Полностью ретиноевая кислота — единственный лиганд рецепторов первого класса, а все прочие природные ретиноиды являются биологическими прекурсорами ретиноевой кислоты, которые могут в нее трансформироваться в ходе ферментативно опосредованных реакций транс-/цис-изомеризации, гидроксирования, этерификации. Семейство ретиноидного рецептора X представлено разными изоформами (α -, β -, γ -), лигандом которых является 9-цис-ретиноевая кислота. Эти рецепторы широко представлены в эпидермисе, дерме, сальных железах и некоторых других органах [1].

Ретиноиды нашли очень широкое применение в дерматологической практике, начиная с 1963 года, когда была доказана эффективность ретиноевой кислоты при акне. Способность этого класса соединений регулировать рост и дифференцировку клеток эпидермиса и дермы объясняет эффективность применения ретиноидов для лечения фотостарения кожи, акне, псориа-

за, саркомы Капоши [1, 9]. Природные топические ретиноиды третиноин и изотретиноин при местном применении практически невозможно дифференцировать, поскольку при нанесении на кожу изотретиноин в ходе реакции изомеризации быстро превращается в третиноин и наоборот. Следует отметить, что при акне легкой степени эти два ретиноида демонстрируют приблизительно одинаковую клиническую эффективность, но изотретиноин переносится лучше: он реже вызывает раздражение кожи [1, 5, 13, 18]. На разных рынках третиноин и изотретиноин представлены неодинаково, последнего, например, нет в США, а первый отсутствует в ряде стран Европы. Кроме этих природных ретиноидов, для лечения легкого акне широкое распространение получил синтетический ретиноид адапален.

Механизм действия топических ретиноидов заключается в регулировании и нормализации процесса ороговения фолликулярного эпителия (фолликулярной кератинизации), а также в уменьшении воспалительного процесса. При этом топические ретиноиды не обладают себосупрессивным эффектом в отличие от системного изотретиноина, который применяют для терапии тяжелого акне [9, 58].

Монотерапию топическими ретиноидами рассматривают как терапию «первой линии» только при легком комедоновом акне, а также в качестве поддерживающего лечения при легком акне и альтернативной терапии при среднетяжелом/тяжелом акне [1, 51].

Представляют интерес данные относительно влияния 12-недельной монотерапии топическими ретиноидами на вероятность рецидива акне и повторное появление элементов сыпи. После окончания курса лечения уже через несколько недель количество микрокомедонов увеличивается до 80 % от исходного (до начала терапии ретиноидами). При этом общее количество элементов акне, и прежде всего воспалительных, продолжает уменьшаться [54]. Таким образом, оправдана монотерапия топическими ретиноидами для контроля рецидивов акне. Однако наибольшее клиническое распространение получили комбинации топических ретиноидов с антимикробными средствами.

Следует учитывать, что при назначении ретиноидов существует тератогенный риск, поэтому перед назначением курса топических ретиноидов необходимо убедиться, что нет ли беременности, а после его окончания следует как минимум 4 нед (один овариально-менструальный цикл) использовать контрацепцию; при назначении системных ретиноидов сроки контрацепции могут увеличиваться до нескольких лет [1].

Топические антибиотики

Эту группу лекарственных средств традиционно применяли для лечения акне. Действие топических антибиотиков направлено против *P. acnes* и неспецифической патогенной флоры (стрептококки, кишечная палочка, *Pseudomonas*). Кроме этого, антибиотики способны значительным образом уменьшать воспалительный процесс при акне. Среди топических антибиотиков наибольшее распространение получили группа макролидов (эритромицин), группа линкозамидов (клиндамицин), группа тетрациклина (тетрацилин, доксициклин, миноциклин и морфоциклин) и группа фторхинолонов (офлоксацин, норфлоксацин и надифлоксацин).

Основной проблемой применения топических антибиотиков при акне является развитие стойкой микробной резистентности. С каждым годом количество сообщений о резистентных штаммах *P. acnes* увеличивается [12, 30]. Результаты многолетнего мониторинга резистентности *P. acnes* к антибиотикам, проводимого в нескольких центрах США и Великобритании, свидетельствуют о неуклонном росте резистентности *P. acnes* к эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, доксициклину и триметоприму. В 2001 году 67 % пациентов специализированной клиники по лечению акне в Лидсе (Великобритания) имели *P. acnes*, устойчивые к антибиотикам [1]. По разным сообщениям, наибольшая резистентность развивается в случае применения эритромицина и клиндамицина, реже — тетрациклина и доксициклина, резистентность к нескольким антибиотикам наблюдается в 18 % случаев [47]. По меткому выражению А.Е. Eady et al. [15], «...связь между резистентностью микроорганизмов и результатами лечения в случае акне более существенная и многогранная, нежели при любом другом вызываемом микроорганизмами заболевании, когда используют антибиотики...»

Такая картина потребовала фундаментального пересмотра существующих ранее рекомендаций по лечению акне с применением топических антибиотиков. В рекомендациях экспертов Глобального альянса (2009) монотерапия топическими антибиотиками не допускается, пересмотрены подходы к назначению системных и топических антибиотиков на длительный период [51].

Для снижения резистентности *P. acnes* и других микроорганизмов к антибиотикам эксперты Глобального альянса рекомендуют следующие стратегии:

- 1) комбинировать топические антибиотики с топическими ретиноидами;
- 2) комбинировать топические антибиотики с ВРО и проводить комплексную терапию с ин-

термиттирующим назначением топических антибиотиков и ВРО;

- 3) избегать назначения системной и/или местной антибиотикотерапии на короткий период;
- 4) не прерывать терапию;
- 5) не использовать антибиотики в качестве монотерапии акне;
- 6) не использовать разные антибиотики местно и системно;
- 7) не менять антибиотики в ходе курса терапии акне;
- 8) стараться не использовать антибиотики для длительной поддерживающей терапии акне.

Топические антисептики

Топические антисептики также можно отнести к антимикробным средствам, которые действуют неспецифически по отношению к *P. acnes* и неспецифической патогенной флоре. Наиболее ярким представителем этой группы является ВРО — benzoyl peroxid (бензоил пероксид), относящийся к химическому классу пероксидов. ВРО представлен в концентрациях 1; 2,5; 5 и 10 %. Вот уже пятое десятилетие ВРО назначают при акне, отмечена минимальная резистентность микроорганизмов к этому соединению. Кроме антисептического действия, ВРО обладает себосупрессивным и кератолитическим действием, но применение этого средства в качестве монотерапии акне часто сопровождается сухостью и раздражением кожи [16]. Наиболее целесообразно применение ВРО в комбинациях с топическими антибиотиками, когда потенцируется антимикробное действие и снижается резистентность микроорганизмов. Есть также сообщения об успешном применении комбинаций ВРО с серой, производными имидазола, гидроксихинолином, лактатом цинка, топическими ретиноидами и гликолевыми кислотами [1].

Азелаиновая кислота является дикарбоксильной насыщенной прямоцепочечной кислотой, которая также обладает неспецифическим антимикробным действием. Азелаиновая кислота угнетает процессы фолликулярной кератинизации и воспаления. В Рекомендациях Глобального альянса это лекарственное средство представлено в качестве альтернативного в составе комплексной терапии легкого и среднетяжелого акне [51]. Кроме терапии акне, крем азелаиновой кислоты показан для лечения мелазмы (ингибирование тирозиназы в аномальных меланоцитах) [2].

Салициловая кислота

Салициловая кислота — универсальное соединение, которое уже много лет применяют в дер-

матологии и косметологии. Салициловая кислота обладает кератолитическим, слабым противовоспалительным и антисептическим действием. При акне назначение салициловой кислоты оправдано с позиций угнетения процесса фолликулярной кератинизации и разрыхления комедонового детрита. В Рекомендациях Глобального альянса салициловая кислота представлена только как альтернативное средство при легком комедоновом акне [51].

На рисунке систематизированы основные фармакологические эффекты местных лекарственных средств для лечения акне и «точки приложения» в отношении механизмов патогенеза акне.

Рекомендации последних лет подчеркивают важность местной комбинированной терапии акне. Накоплено достаточное количество доказательных данных с уровнем доказательности не ниже В в отношении применения фиксированных комбинаций местных лекарственных средств, главным образом, при среднетяжелом акне [51]. Без детализации отдельных лекарственных средств в целом можно отметить, что применение фиксированных комбинаций в терапии акне:

- усиливает терапевтический эффект (принцип $1+1 > 2$);
- обеспечивает влияние на максимальное количество патогенетических механизмов развития акне;
- уменьшает резистентность микроорганизмов к антимикробным средствам;
- улучшает переносимость одного или нескольких компонентов фиксированной комбинации;
- уменьшает сроки лечения акне;

- обеспечивает лучший комплаенс (лекарственная форма).

Для удобства все фиксированные комбинации местных лекарственных средств для лечения акне могут быть систематизированы следующим образом:

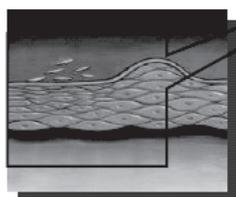
1. Комбинации топических ретиноидов и топических антибиотиков.
2. Комбинации топических ретиноидов и ВРО.
3. Комбинации топических антибиотиков с ВРО.
4. Комбинации топических антибиотиков с прочими лекарственными средствами.

Комбинации топических ретиноидов с топическими антибиотиками и ВРО (I и II)

Эти комбинации были впервые обоснованы в середине 70-х годов прошлого века. Первые сообщения об их применении свидетельствовали о значительном преимуществе комбинированной терапии над монотерапией топическими антибиотиками [26, 37, 39]. О.Н. Mills et al. (1972) указывали на хорошие и отличные результаты лечения у 67 % пациентов после применения местного третиноина с тетрациклином по сравнению с 48 % в случаях назначения монотерапии местным третиноином и 41 % пациентов, получавших монотерапию местным тетрациклином [26]. Более поздние исследования также подтверждают приоритет фиксированных топических комбинаций над монотерапией. Фиксированная комбинация изотретиноина (0,05 %) и эритромицина (2 %) показала более значимый эффект (особенно на 4-й и 8-й неделе) в отношении обратного развития комедонов и воспалительных элементов акне в сравнении с плацебо и монотерапией изотретиноином [19]. Восьмине-

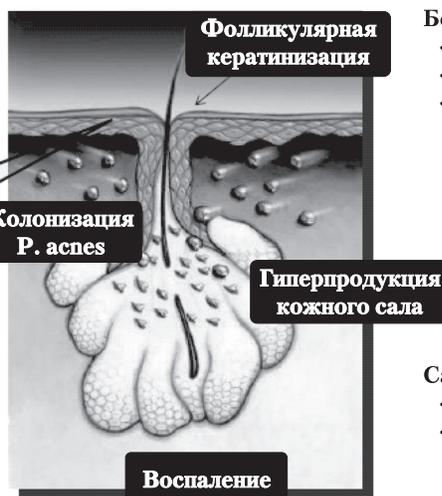
Местные ретиноиды

- Нормализуют процесс фолликулярной кератинизации
- Уменьшают воспаление



Антибиотики

- Оказывают бактерицидное/бактериостатическое действие
- Уменьшают воспаление



Бензоил пероксид

- Антисептическое действие
- Кератолитическое действие
- Себосупрессивное действие

Салициловая кислота

- Антисептическое действие
- Слабое противовоспалительное действие

Рисунок. Основные фармакологические эффекты местных лекарственных средств для лечения акне и «точки приложения» в отношении механизмов патогенеза акне (адаптировано из [3])

дельная комбинированная терапия с применением третиноина (0,025 % гель) и клиндамицина (1 % гель) у 64 пациентов со среднетяжелым акне показала более существенное влияние на редукцию элементов акне, чем монотерапия третиноином и монотерапия клиндамицином [41]. Сходные результаты получены и в других исследованиях [42–45]. В исследовании, проведенном P. Amblard et al. с применением комбинации 0,025 % третиноина и 4 % эритромицина, у 347 пациентов была отмечена редукция всех элементов акне у 85 % человек, все они хорошо переносили лечение [4]. Подобные результаты показало более раннее исследование, проведенное Korting and Braun-Falko [29]. Позднее указанная комбинация была сопоставлена с комбинацией 3 % эритромицина и 5 % ВРО, в результате чего исследователи отметили сходную эффективность в отношении редукции всех элементов акне, но лучшую переносимость комбинации антибиотика и ВРО [25].

Относительно эффективности комбинаций топических ретиноидов с ВРО, то в исследовании, опубликованном A.R. Shalita et al., при сравнении эффективности режима с применением 0,1 % третиноина (в виде микросфер) в комбинации с 6 % ВРО и режима с применением только третиноина был установлен более выраженный эффект в отношении редукции только воспалительных элементов акне [48]. Из фиксированных комбинаций топических ретиноидов с ВРО на данный момент представлена и изучена только комбинация с адапаленом (0,1 % + 2,5 % ВРО). Было проведено несколько масштабных исследований по применению этой комбинации при легком, среднетяжелом и тяжелом акне [42, 49, 53]. Во всех случаях применение фиксированной комбинации адапален/ВРО позволило значительным образом уменьшить количество элементов акне на коже и уменьшить воспаление, в сравнении с монотерапией адапаленом, ВРО или плацебо.

Следует отметить, что за период с 1975 по 2008 год опубликовано 36 масштабных исследований по применению фиксированных комбинаций топических ретиноидов и топических антимикробных средств при лечении легкого и среднетяжелого акне (21 — с третиноином, 11 — с адапаленом и 4 — с азаротеном) с общим количеством пациентов более чем 16 000. Это позволило экспертам Глобального альянса представить в 2009 году консенсус на основе масштабной доказательной базы (уровень А1). Ниже приведены положения консенсуса:

- Комбинация топических ретиноидов и антимикробных агентов остается приоритетным

подходом в лечении большинства пациентов, страдающих акне.

- Эта комбинация влияет на три из четырех патогенетических механизмов развития акне: нарушение фолликулярной кератинизации, колонизацию *P. acnes* и воспаление.
- Ретиноиды оказывают антикомедоногенный и комедонолитический эффекты, в определенной степени — противовоспалительный эффект, в то время как ВРО проявляет антимикробный и кератолитический эффекты, а антибиотики — антимикробный и противовоспалительный эффекты.
- Высокая эффективность указанной комбинации была доказана в клинических исследованиях с привлечением более 16 000 пациентов.

Меньше доказательной информации накоплено в отношении того, насколько комбинации топических ретиноидов с топическими антибиотиками способны снизить уровень резистентности микроорганизмов. При решении этого вопроса следует отдавать предпочтение фиксированным комбинациям топических ретиноидов и ВРО [14, 16, 38]. Тем не менее даже при назначении комбинации топических ретиноидов с антимикробными лекарственными средствами не исключается развитие резистентности микроорганизмов.

Существует также химико-фармацевтический аспект применения комбинаций топических ретиноидов и ВРО. Как уже было отмечено, ВРО относится к классу пероксидов, а, значит, этому соединению присущ выраженный окислительный потенциал. В то же время известно, что ретиноиды могут вступать в окислительно-восстановительные реакции, тем самым их активность может снижаться вплоть до полной инактивации. В связи с этим остаются актуальными вопросы разработки новых лекарственных форм, путей доставки активных веществ в структуры кожи, использования принципиально новых технологий в производстве фиксированных комбинаций (наносистемы, микро- и липосомы). При использовании фиксированных комбинаций с ВРО следует строго соблюдать правила хранения и рекомендации для медицинского применения.

Фиксированные комбинации топических антибиотиков с ВРО

Такие комбинации сегодня широко распространены в мировой практике терапии акне. Они обеспечивают контроль воспалительного процесса, выраженный антимикробный эффект с наименьшим потенциалом развития резистентности. Наличие в комбинации ВРО обуславливает себосупрессивный и кератолитический

эффекты. Таким образом, обеспечивается разностороннее влияние на механизмы развития акне. Применение фиксированных комбинаций топических антибиотиков и ВРО с топическими ретиноидами составляет терапию «первой линии» легкого и среднетяжелого акне.

В отличие от схем с топическими ретиноидами, когда клинический эффект развивается постепенно (4–8–12–16 нед), схемы с фиксированными комбинациями топических антибиотиков и ВРО способны обеспечить быстрое наступление (уже за 1–2 нед) клинического эффекта при легком и среднетяжелом акне, который характеризуется уменьшением количества комедонов и воспалительных элементов акне, улучшением субъективного самочувствия пациентов. Это подтверждено в сравнительном 12-недельном исследовании с применением фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО — у одной группы пациентов со среднетяжелым акне и 0,1 % адапалена — у другой. В группе с фиксированной комбинацией наступила более ранняя редукция всех элементов акне, и прежде всего — воспалительных. Авторы отметили лучшую переносимость комбинации клиндамицина и ВРО в сравнении с адапаленом [31].

К настоящему времени накоплено достаточное количество доказательств о выраженном преимуществе фиксированных комбинаций топических антибиотиков и ВРО над курсами монотерапии этими лекарственными средствами при легком и среднетяжелом акне [11, 17, 34, 51, 56]. В 16-недельном рандомизированном исследовании сравнили эффективность курса лечения фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО с монотерапией клиндамицином. Фиксированная комбинация оказала более выраженный клинический результат, который высоко оценили как пациенты (шкала-опросник), так и специалисты. Кроме того, при монотерапии клиндамицином увеличение количества резистентных *P. acnes* было более 1600 %, а в группе, применяющей фиксированную комбинацию, этого не наблюдалось [11]. В другом 11-недельном исследовании у 334 пациентов сравнивали эффективность фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата с 5 % ВРО и монотерапии этими лекарственными средствами, а также индифферентным основообразующим гелем. Фиксированная комбинация показала наивысшую клиническую эффективность в отношении редукции элементов акне [34].

Другие фиксированные комбинации

Заслуживают внимания сравнительные исследования эффективности фиксированных комбинаций топических антибиотиков и ВРО с другими фиксированными комбинациями. В 12-недельном исследовании были проанализированы режимы применения фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО с фиксированной комбинацией 4 % эритромицина и 1,2 % цинка ацетата. Эффект оценивали на 1, 2, 4, 8 и 12-й неделях. Уже на второй неделе лечения отмечена достоверно более быстрая редукция как воспалительных, так и невоспалительных элементов акне, улучшение субъективного самочувствия пациентов в группе, использовавшей фиксированную комбинацию 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО. Кроме этого, оценивали количество КОЕ (колониеобразующих единиц) *P. acnes*, резистентных к эритромицину и клиндамицину в начале и в конце лечения. В группе, использовавшей фиксированную комбинацию 4 % эритромицина и 1,2 % цинка ацетата, количество КОЕ *P. acnes* с эритромицином увеличилось на 233 %, с клиндамицином — на 181 %, в то время как в группе, применявшей фиксированную комбинацию 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО, уменьшилось количество КОЕ *P. acnes* с эритромицином на 46 %, с клиндамицином — на 54 %. Более 80 % пациентов оценили быстроту наступления эффекта в конце второй недели лечения фиксированной комбинации 1 % клиндамицина фосфата и 5 % ВРО [32].

Выводы

Таким образом, фиксированные комбинации лекарственных средств для топического применения можно рассматривать как терапию «первой линии» при легком и среднетяжелом акне. Среди этих лекарственных средств прежде всего фигурируют топические ретиноиды, ВРО и топические антибиотики, за счет чего можно эффективно влиять на все патогенетические звенья акне. Применение этих комбинаций имеет серьезную доказательную базу во всем мире.

Сегодня фиксированные комбинации доступны и в Украине. Речь идет о комбинации изотретиноина (0,05 %) и эритромицина (2 %) («Изо-трексин»), а также клиндамицина фосфата (1 %) и ВРО (5 %) («Дуак»). Эти препараты призваны улучшить физическое и психологическое состояние многих украинских пациентов, страдающих акне, и помочь врачам в выборе терапии.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

DUAC/10/UA/04.03.2010/3258

Список литературы

1. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти.— 2-е издание, — М. 2009, — 732 с.
2. Скінорен. Інструкція для медичного застосування: Довідник лікарських засобів України 2009 (електронна версія).
3. Acne pathology. Training kit. Stiefel.
4. Amblard P, Bazex A., Beylot C. et al. The association tretinoin-erythromycin base: a new topical treatment for acne; results of a multicentric trial on 347 cases (authors transl) [French] // Sem. Hop.— 1980.— Vol. 56.— P.911–915.
5. Chalker D.K., Leshner J.L., Smith J.G. et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05 % gel in acne vulgaris. Results of a multicenter, double-blind investigation // J. Am. Acad. Dermatol.— 1987.— Vol. 17.— P. 251–254.
6. Chambon P. The retinoid signaling pathway: molecular and genetic analysis; Semin // Cell. Biol.— 1994.— Vol. 5.— P. 115–125.
7. Clinical Dermatology / Ed. by R. Weller, J. Hunter, J. Savin, M. Dahl.— 2008.— P. 163–170.
8. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— Vol. 58.— P. 56–59.
9. Craven N.M., Griffiths CEM. Topical retinoids and cutaneous biology // Clin. Exp. Dermatol.— 1996.— Vol. 21.— P. 1–10.
10. Cunliffe W.J., Gollnick H.P.M. Acne: diagnosis and management.— London: Taylor and Francis, 2001.
11. Cunliffe W.J., Keith T.H., Bojar R., Sharon F.L. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris // Clin. Ther.— 2002.— Vol. 24, N 7.
12. Del Rosso J.Q., Leyden J.J. Status report on antibiotic resistance: implications for the dermatologist // Dermatol. Clin.— 2007.— Vol. 25.— P. 127–132.
13. Domingues J., Hoyjo M.T., Celayo J.L. et al. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris // Int. J. Dermatol.— 1998.— Vol. 37.— P. 51–55.
14. Dreno B., Bettoli V., Ochsendorf F. et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne // Eur. J. Dermatol.— 2004.— Vol. 14.— P. 391–399.
15. Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— Vol. 4.— P. 813–831.
16. Eady E.A., Bojar R.A., Jones C.E. et al. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria // Br. J. Dermatol.— 1996.— Vol. 134.— P. 107–113.
17. Eady E.A., Farmery M.R., Ross J.I. et al. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients // Br. J. Dermatol.— 1994.— Vol. 131.— P. 331–336.
18. Elbaum D.J. Comparison of the stability of topical isotretinoin and topical tretinoin and their efficacy in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 1988.— Vol. 19.— P. 486–491.
19. Glass D., G.C. Boorman, G.I. Stables et al. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05 %) and erythromycin (2 %) with gels containing isotretinoin (0.05 %) or erythromycin (2 %) alone in the topical treatment of acne vulgaris // Dermatology.— 1999.— Vol. 199.— P. 242–247.
20. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 49 (suppl).— P. S1-37.
21. Gollnick H., Finlay A.Y., Shear N., Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we describe acne as a chronic disease? If so, how and when? // Am. J. Clin. Dermatol.— 2008.— Vol. 9.— P. 279–284.
22. Goulden V., McGeown C.H., Cunliffe W.J. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 141.— P. 297–300.
23. Goulden V., McGeown C.H., Cunliffe W.J. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 141.— P. 297–300.
24. Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J. Prevalence of facial acne in adults // J. Am. Acad. Dermatol.— 1999.— Vol. 41.— P. 577–580.
25. Gupta A.K., Lynde C.W., Kunynetz R.A. et al. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3 % erythromycin / 5 % benzoyl peroxide and 0.025 % tretinoin/erythromycin 4 % in the treatment of moderate acne vulgaris of the face // J. Cutan. Med. Surg.— 2003.— Vol. 7.— P. 31–37.
26. Handoyo I. The combined use of topical benzoyl peroxide and tretinoin in the treatment of acne vulgaris // Int. J. Dermatol.— 1979.— Vol. 18.— P. 489–496.
27. James W.D. Clinical practice: acne // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 1463–472.
28. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121.— P. 20–27.
29. Korting H.C., Braun-Falco O. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with tretinoin and erythromycin in general practice // Drugs. Exp. Clin. Res.— 1989.— Vol. 15.— P. 447–451.
30. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener // Med. Care.— 2003.— Vol. 41.— P. 1284–1292.
31. Langner A., Chu A., Goulden V., Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // Br. J. Derm.— 2008.— Vol. 158.— P. 122–129.
32. Langner A., Sheehan-Dare R., Laytons A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duc) and erythromycin + zinc acetate (Zinerit) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // JEADV.— 2007.— Vol. 21.— P. 311–319.
33. Leyden J.J., Krochmal L., Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 54.— P. 73–81.
34. Lookingbill D.P., Chalker D.K., Lindholm J.S. et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/ benzoyl peroxide compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations // J. Am. Acad. of Dermatol.— 1997.— Vol. 37, N 4.— P. 590–595.
35. Mallon E. et al. The quality of life in acne // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 140.— P. 672–676.
36. Management of mild and moderate acne vulgaris // GP review.— Jan.— 2008.— P. 3–8.
37. Mills O.H. Jr., Kligman A.M. Treatment of acne vulgaris with opically applied erythromycin and tretinoin // Acta Derm. Venereol.— 1978.— Vol. 58.— P. 555–557.
38. Mills O.H. Jr., Marples R.R., Kligman A.M. Acne vulgaris: oral therapy with tetracycline and topical therapy with vitamin A // Arch. Dermatol.— 1972.— Vol. 106.— P. 200–203.
39. Motley R.J., Finlay A.Y. Practical use of a disability index in the routine management of acne // Clin. Exp. Dermatol.— 1992.— Vol. 17.— P. 1–3.
40. Niemeier V., Kupfer J., Demmelbauer-Ebner M. et al. Coping with acne vulgaris: evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne // Dermatology.— 1998.— Vol. 196.— P. 108–115.
41. Nord C.E., Oprica C. Antibiotic resistance in Propionibacterium acnes: microbiological and clinical aspects // Anaerobe.— 2006.— Vol. 12.— P. 207–210.
42. Pariser D.M., Westmoreland P., Morris A. et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed dose combination gel of

- adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5 % for the treatment of acne vulgaris // *J. Drugs. Dermatol.*— 2007.— Vol. 6.— P. 899—905.
43. Poli F., Dreno B., Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France // *JEADV.*— 2001.— Vol. 15.— P. 541—545.
 44. Poli F., Pernet A.M., Verschoore M. Epidemiological study on adult acne [abstract] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2007.— Vol. 56.— AB13.
 45. Richter J.R., Forstrom L.R., Kiistala U.O., Jung E.G. Efficacy of the fixed 1.2 % clindamycin phosphate, 0.025 % tretinoin gel formulation (Velac) and a proprietary 0.025 % tretinoin gel formulation (Aberela) in the topical control of facial acne // *JEADV.*— 1998.— Vol. 11.— P. 227—233.
 46. Rietschel R.L., Duncan S.H. Clindamycin phosphate used in combination with tretinoin in the treatment of acne // *Int. J. Dermatol.*— 1983.— Vol. 22.— P. 41—43.
 47. Ross J.I., Carnegie E., Snelling A.M. et al. Prevalence of antibiotic resistant propionibacteria on the skin of acne patients from six European countries // *JEADV.*— 2001.— Vol. 15 (suppl. 2).— P. 135.
 48. Shalita A.R., Rafal E.S., Anderson D.N. et al. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1 % microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6 % cleanser for the treatment of acne vulgaris // *Cutis.*— 2003.— Vol. 72.— P. 167—172.
 49. Stein-Gold L., Tan J., Werschler W. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed dose combination gel for the treatment of acne: a North American, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial in 1,668 patients. *Arch Dermatol.* In press.
 50. Tan J. The Canadian acne epidemiological survey: baseline demographics and interim analysis [abstract] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 15.
 51. Thiboutot D. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2009.— N 60 (suppl. 5).— S1—27.
 52. Thiboutot D.M., Lookingbill D.P. Acne: acute or chronic disease? // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1995.— Vol. 32 (suppl.).— P. S2-5.
 53. Thiboutot D.M., Weiss J., Bucko A. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2007.— Vol. 57.— P. 791—799.
 54. Thielitz A., Helmdach M., Ropke E.M., Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 145.— P. 19—27.
 55. Yaroshinsky A., Leyden J. The safety and efficacy of clindamycin (1 %), as clindamycin phosphate and tretinoin (0.025 %) for the treatment of acne vulgaris: a combined analysis of results from six controlled safety and efficacy trials conducted in Europe [abstract] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 23.
 56. Zaenglein A., Thiboutot D. Expert Committee Recommendations for Acne Management // *Pediatrics.*— 2006.— Vol. 118.— P. 1188—1199.
 57. Zouboulis C.C., Derumeaux L., Decroix J. et al. A multicenter, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/- tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris // *Br. J. Dermatol.*— 2000.— Vol. 143.— P. 498—505.
 58. Zouboulis C.C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells // *J. Invest. Dermatol.*— 2006.— Vol. 126.— P. 2154—2156.

Т.В. Проценко

Місцева терапія acne vulgaris із застосуванням фіксованих комбінацій лікарських засобів (огляд літератури)

Фіксовані комбінації лікарських засобів для топічного застосування можна розглядати як терапію «першої лінії» при акне легкому і середньої тяжкості. Серед цих лікарських засобів передусім фігурують топічні ретиноїди, ВРО й топічні антибіотики, завдяки яким можна ефективно впливати на всі патогенетичні ланки акне. Застосування цих комбінацій має вагому доказову базу в усьому світі. Сьогодні фіксовані комбінації доступні і в Україні, зокрема комбінації ізотретиноїну (0,05 %) та еритроміцину (2 %) («Ізотрексин»), а також кліндаміцину фосфату (1 %) і ВРО (5 %) («Дуак»).

T.V. Protsenko

Topical therapy of acne vulgaris using fixed combinations of medicines (literature review)

Fixed combination of medicines for the topical therapy could be consider as the «first line» therapy in the slight and moderate acne. Topical retinoids, BPO and topical antibiotocs used more often in this case. Thanful to these medicines we can have effective influence on all pathogenic components of acne.

Using these combinations today has a demonstrative base all over the world. Today fixed combinations are available in Ukraine, for example isotretinoine (0.05 %) and Erythromycin (2 %) – Izotrescin and clindamiciini phosphate (1 %) and BPO (5 %) – Dyak.



Н.Ю. Резніченко¹, Ю.Г. Резніченко¹,
О.В. Веретельник¹, Г.І. Макуріна¹,
М.П. Красько¹, А.В. Головін¹, А.А. Кравчук²

¹ Запорізький державний медичний університет

² АМД Лабораторія, Київ

Корекція виявів фізіологічного та фотостаріння з використанням янтарної кислоти у складі ін'єкційного імплантату «Гіалуаль»

Ключові слова

Старіння, гіалуронова кислота, янтарна кислота, «Гіалуаль».

На сучасному етапі розвитку суспільства поняття «старіння» з кожним днем набуває все більшого значення та актуальності [1, 6, 7]. Зі зростанням темпу життя, збільшенням емоційного, нервового та інтелектуального навантаження, скороченням вільного часу для відпочинку, сну, фізичних вправ, гігієнічного догляду за тілом і шкірою зменшується вік перших виявів старіння, а в подальшому більше виражені і його симптоми [9, 10, 13]. Це відбувається також через захоплення жінок роботою та їхнє прагнення до кар'єрного зростання, що унеможливорює дотримання режиму дня та достатнього догляду за собою, через постійні стреси, проживання в екологічно забруднених містах з розвинутою промисловістю, поширені серед жінок шкідливі звички (вживання алкоголю, куріння). Перші вияви старіння у вигляді сухості і в'ялості шкіри, ледь помітних зморщок, поодиноких телеангіектазій і пігментних плям, ранніх сенильних лентигінозних висипань, кератом призводять до значного погіршення якості життя. Патологічні зміни зовнішності знижують дієздатність людей і негативно впливають на їхній психоемоційний стан, що нерідко стає причиною депресії, низької самооцінки, соціальної дезадаптації та погіршення стосунків у родині. Останнім часом велику увагу ознакам старіння приділяють не лише жінки, а й чоловіки, оскільки здоровий вигляд є певною запорукою стабільної роботи, успіху в суспільстві та гармонії у подружніх стосунках. У зв'язку з цим проблема старіння займає значне місце в косметології, пластичній хірургії, терапії, фармакології, психології та інших науках, що нині у

своїй боротьбі за молодість об'єднані поняттям «антиейджингова медицина».

Більшість сучасних жінок, які ведуть активний спосіб життя, щоб сповільнити старіння і повернути здоров'я шкіри як основного маркера молодості, звертаються до лікарів-дерматокосметологів з прагненням дістати якісний ефект без витрат часу на тривалі та часті процедури. В таких випадках перше місце в лікувальній тактиці посідають різні види пілінгів, ін'єкції та аплікації препаратів ботулотоксину та його аналогів, особливо процедури біоревіталізації.

Під терміном «біоревіталізація» розуміють метод відновлення та оптимізації якісних характеристик шкіри, зокрема міжклітинного матрикса шляхом інтрадермальних ін'єкцій препаратів гіалуронової кислоти [10]. І справді, саме гіалуронова кислота визначає структуру та функціональність шкіри, оскільки вона формує дермальний матрикс, забезпечує взаємодію матричних і клітинних структур, бере участь у процесах регенерації, детоксикації, підтримання тургору шкіри. У складі протеогліканів гіалуронова кислота бере участь у зв'язуванні факторів росту і цитокінів, може впливати на проліферацію, диференціацію та морфогенез шкіри [3]. Крім того, визначальною функцією гіалуронової кислоти є гідратація дерми. Відомо, що одна її молекула здатна утримати кількість молекул води в 1000 раз важчу за власну (так званий ефект молекулярної губки). Водне середовище, сформоване і за рахунок гіалуронової кислоти, забезпечує транспортну функцію щодо різних нутрієнтів, дихальну функцію через перенесення молекул кисню,

імунну — через постачання імунокомпетентних клітин до різних ділянок шкіри.

Гіалуронова кислота синтезується фібробластами і тучними клітинами, кератиноцитами. В молодому віці вони виробляють значну кількість молекул гіалуронової кислоти, тому в дитинстві та юності дерма насичена водою, що забезпечує підтримання тургору шкіри та запобігає утворенню зморщок. З віком (приблизно після 25 років) кількість гіалуронової кислоти, що синтезується в шкірі, поступово зменшується, починають превалювати сульфовані глікозаміноглікани, що призводить до сухості й в'ялості шкіри, втрати її здорового кольору, появи зморщок [3, 10]. Використання зовнішніх зволожувальних засобів, зокрема кремів, гідро- та ліполосьйонів, масок, дають тимчасовий та недостатньо виражений ефект, тож процедура біоревіталізації (тобто введення екзогенної гіалуронової кислоти безпосередньо в дерму) стає незамінною.

Однак біоревіталізація імплантатами гіалуронової кислоти має низку недоліків, оскільки введення їх є недостатнім для досягнення вираженого стійкого ефекту омолодження шкіри. І хоча гіалуронова кислота виступає блокаторм впливу вільних радикалів, вони блокуються недостатньою мірою, не відбувається вираженого відновлення та стимуляції обмінних процесів у дермі. Ефективнішим у боротьбі зі старінням і захисті шкіри від несприятливих чинників довкілля було б поєднане використання гіалуронової кислоти та природних метаболітів.

Українські вчені професори В.І. Коржов, М.В. Коржов і Н.Н. Деркач розробили унікальну формулу «Гіалуаль», в якій гіалуронова кислота поєднується з сукцинатом (натрієвою сіллю янтарної кислоти) для редермалізації.

Про лікувальні властивості бурштину людям було відомо з прадавніх часів [15]. Його порошок призначали всередину при діарей, отруєннях, головному болю, захворюваннях серця та легенів, туберкульозі, судомах. Мазі, виготовлені з бурштину, наносили на вогнища ураження при псоріазі та на живіт при метеоризмі. Настоянки бурштину слугували незамінними вушними та зубними краплями. На початку ХХ століття янтарна кислота була найпопулярнішим біогенним стимулятором. А в 1975 році київські вчені Інституту геронтології вперше довели, що застосування янтарної кислоти сприяє збільшенню тривалості життя.

У сучасній медицині сукцинат використовують у комплексній терапії при багатьох патологічних станах і захворюваннях: цукровому діабеті, патології щитоподібної залози, хворобах дихальної, серцево-судинної, сечостатевої систем,

органів травлення, алкогольних і хімічних інтоксикаціях та багатьох інших станах [15]. Доволі широкий спектр дії янтарної кислоти, безпечно застосування, відсутність побічних дій та протипоказання до застосування лише в разі індивідуальної непереносимості дають змогу використовувати її пероральні препарати під час вагітності (у разі залізодефіцитної анемії, патології фетоплацентарного комплексу, гестозів, звичного невиношування) і в педіатричній практиці при неврологічній, респіраторній, кардіологічній і гастроінтестинальній патології [13]. Сукцинат здобув визнання і в дерматовенерології при токсикодерміях, екземах та алергічних дерматитах, псоріазі, вугровій хворобі, захворюваннях, що передаються статевим шляхом.

Таке широке використання янтарної кислоти і її солей можна пояснити великим спектром її ефектів.

Велику біологічну активність має сукцинат (субстрат окиснення при окисному фосфорилуванні), оскільки є інтермедіатором мітохондріального циклу трикарбонових кислот (циклу Кребса). Цикл Кребса є основним генератором енергії у мітохондріях, де відбувається розщеплення кінцевих продуктів метаболізму — цукру, жирних кислот, амінокислот. Янтарна кислота забезпечує високий рівень багатих енергією сполук, порівняно з іншими субстратами циклу трикарбонових кислот володіє властивістю підвищувати вміст відновлювальних мітохондріальних НАД і стимулювати перебіг у клітині відновних синтезів, підтримувати транспорт кальцію [1].

Янтарна кислота має вплив на центральну нервову систему, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, регулює рівень катехоламінів, сприяє вазодилатації, запобігає розвитку вільнорадикальних реакцій, захищає клітини від ушкодження радіоактивним випроміненням та ксенобіотиками, має трофічний та антигіпоксичний ефект, що має надзвичайне значення в усіх антиейджингових напрямках медицини.

Антигіпоксичний ефект сукцинату в шкірі більше виражений у разі його ін'єкцій у певні ділянки. Концентрація ендогенної янтарної кислоти, що синтезується в мітохондріях і швидко метаболізується в циклі Кребса, в шкірі доволі низька і локалізується переважно в мітохондріях. У разі введення в шкіру екзогенної янтарної кислоти, яка є індикатором гіпоксії в певній ділянці шкіри, відбувається розширення периферійних судин, поліпшується кровотік у них, полегшується віддача кисню оксигемоглобіном, змінюються гормональна регуляція [15]. Отже, під впливом притоку великої кількості

кисню та поживних речовин до ділянок введення янтарної кислоти покращується колір шкіри, вирівнюється її рельєф, підвищується тонус та еластичність шкіри, гальмується утворення зморщок.

Дегенерації клітин шкіри, яка зазвичай є наслідком зниження електричного потенціалу клітини, перешкоджає введення сукцинату, оскільки янтарна кислота є потужним донором електронів.

Сукцинат стимулює синтез у клітинах сечовини, що, як відомо, входить до складу натурального зволожувального фактора шкіри, тим самим вона сприяє підсиленню ефекту гіалуронової кислоти у складі препарату «Гіалуаль».

Окрім того, численними дослідженнями доведено, що янтарна кислота має протизапальні властивості, що, як і у випадках з аскорбіновою кислотою та глюкокортикоїдами, пов'язані з залученням субстратів до окиснення. Це має велике значення для скорочення часу почервоніння, набряку та болю в ділянках ін'єкцій гіалуронової кислоти.

Янтарна кислота також підсилює дію інших ліків і голкотерапії, а, як відомо, ефекти мезотерапії та біоревіталізації реалізуються не лише через дію речовин лікувальних препаратів, а й через рефлекторну дію голки на рецептори шкіри, саме тому поєднання гіалуронової та янтарної кислот у формулі мезотерапевтичного коктейлю має значно більшу ефективність, ніж монопрепарати гіалуронової кислоти.

Таким чином, унікальна формула поєднання гіалуронової кислоти і сукцинату «Гіалуаль» є найбільш фізіологічним ін'єкційним імплантатом для використання в дерматокосметології. Головними напрямками її можливого практичного використання є:

- лікування атонічної, змарнілої шкіри обличчя, шиї, ділянки декольте, зокрема і за ознак фотостаріння;
- корекція локальних проблем: атонія шкіри повік, молочних залоз, ділянки декольте, тильної поверхні кистей;
- відновлення рельєфу шкіри в ділянці мімічних зморщок у вигляді монотерапії або в поєднанні з ін'єкціями та аплікаціями препаратів ботулотоксину;
- контурна пластика, зокрема для корекції форми та збільшення об'єму губ;
- локальна корекція рубців та стрий для поліпшення кольору та еластичності шкіри в місці патології;
- підготовка та реабілітація під час середніх та глибоких пілінгів, дермабразій, пластичних операцій.

Для розв'язання цих завдань потрібно правильно обрати імплантат «Гіалуаль» з певною концентрацією та формою гіалуронової кислоти для досягнення максимально бажаного ефекту. «Гіалуаль» 1,1 і 1,8 % на основі нестабілізованої гіалуронової кислоти призначений для процедур біоревіталізації; «Гіалуаль» 1,1; 2,2 та 3,3 %, що також містить нестабілізовану гіалуронову кислоту, після додавання певних компонентів можна використовувати у вигляді коктейлів для мезотерапії; а для виконання контурної пластики застосовують стабілізовану гіалуронову кислоту у вигляді «Гіалуаль» 1,8; 2,2 та 2,5 %. Для біоревіталізації та мезотерапії застосовують техніку папул і лінійну техніку (трасуюча і тунельна), а для контурної пластики — лінійно-ретроградну та мультипунктурну техніку ін'єкцій.

Мета роботи — дослідження ефективності та безпеки використання імплантату «Гіалуаль» 1,1 % у комплексній терапії пацієнтів з виявами фізіологічного і фотостаріння для проведення процедури біоревіталізації.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 52 жінки з виявами фізіологічного та/або фотостаріння віком від 36 до 58 років. У 69,23 % пацієток (32 жінки) були вияви раннього старіння: у 10 — ознаки дрібнозморшкового типу старіння, у 15 — комбінований птоз, у 7 — гравітаційний птоз. 30,77 % жінок (20 осіб) мали ознаки пізнього старіння за комбінованим типом. Крім того, в 39 (75 %) випадках були локальні проблеми шкіри, зокрема атонія шкіри молочних залоз, ділянки декольте й тильної поверхні кистей; 34 жінки (65,38 %) скаржилися на появу гіпер- або гіпопигментованих плям; у 23 (44,23 %) осіб виявлено рубці постакне або іншої етіології на шкірі обличчя та грудей; у 7 (13,46 %) жінок спостерігались стрії на шкірі молочних залоз. До моменту обстеження 29 (55,77 %) пацієткам жодного разу не виконували біоревіталізації. До контрольної групи увійшли 35 практично здорових осіб без ознак старіння віком від 20 до 23 років.

Пацієток з ознаками старіння було безвідбірково розподілено на дві групи лікування:

- основна група — 25 осіб, у яких для біоревіталізації використовували препарат «Гіалуаль» 1,1 %, що містить гіалуронову кислоту та сукцинат натрію, введення виконано папульною та лінійною технікою;
- група порівняння — 27 осіб, яким під час біоревіталізації вводили препарат з аналогічною концентрацією лише гіалуронової кислоти також папульною та лінійною техніками.

За клінічними й анамнестичними показниками групи не відрізнялися. Процедури біоревіталізації пацієнткам обох груп проводили 1 раз на 2 тижні. Всі вони пройшли 6 курсів біоревіталізації.

Усіх пацієнток було обстежено об'єктивно до лікування та через 3 міс від його початку (тобто через 2 тиж після останньої процедури). Якість життя оцінювали за опитувальником [5], ситуативну тривожність — за шкалою Спілбергера — Ханіна [18]. Для оцінки енергетичного обміну клітин визначали активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів (СДГЛ) цитохімічним методом за Р. П. Нарцисовим [11]. Про функціонування системи перекисного окиснення ліпідів — антиокиснювальної системи (ПОЛ — АОС) судили за кількістю активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП), яку визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою [8], і загальною антиокиснювальною активністю (АОА) плазми крові (за методом Е.Б. Спектор і співавторів) [19].

Добуті дані оброблено статистично з використанням стандартних програм.

Результати та обговорення

Біоревіталізацію усі пацієнтки переносили добре, побічних і токсичних ефектів не спостерігалося. В обох лікувальних групах уже після першої процедури зменшувалися кількість дрібних

зморщок, глибина великих зморщок, підвищувався тонус та еластичність шкіри, поліпшувався її колір. Цей ефект зростав з кожною наступною процедурою біоревіталізації.

Задля об'єктивної оцінки впливу біоревіталізації за допомогою різних імплантатів ми оцінили якість життя і ситуативну тривожність пацієнток до початку процедур та через 2 тиж після їх закінчення (табл. 1). Слід зауважити, що якість життя значно зросла у пацієнтів як основної групи, так і порівняної, і була вищою в осіб, яким вводили препарат «Гіалуаль», порівняно з жінками, що отримали препарат з аналогічною концентрацією гіалууронової кислоти, але без метаболітів. Меншу ситуативну тривожність, що більше наближалася до показника в осіб без ознак старіння, також мали пацієнтки, яким було призначено «Гіалуаль». Це свідчить про добру ефективність курсів біоревіталізації, особливо з використанням імплантату «Гіалуаль», не лише в плані зовнішнього вигляду, а й поліпшення якості життя і зниження ситуативної тривожності.

Крім того, проаналізовано результати біохімічних досліджень пацієнток через 3 міс від початку курсу біоревіталізації. Активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів у пацієнток обох груп збільшилася (табл. 2). Проте в осіб, яким

Таблиця 1. Динаміка показників якості життя та ситуативної тривожності у пацієнтів з ознаками старіння залежно від складу ін'єкційного імплантату, використаного під час курсу біоревіталізації

Показник	Контрольна група	До біоревіталізації	Через 3 міс від початку біоревіталізації	
			Гіалууронова кислота	«Гіалуаль»
Інтегральний показник якості життя	1,25 ± 0,11	1,96 ± 0,10*	1,61 ± 0,10**	1,27 ± 0,08#
Оцінка стану ситуативної тривожності	41,3 ± 0,96	49,5 ± 0,92*	44,7 ± 1,08**	42,15 ± 1,42#

Примітка. Вірогідна різниця ($p < 0,05$): * порівняно з контрольною групою; # зі значенням показника до біоревіталізації.

Таблиця 2. Динаміка СДГЛ і системи ПОЛ — АОС у пацієнтів з ознаками старіння залежно від складу ін'єкційного імплантату, використаного під час курсу біоревіталізації

Показник	Контрольна група	До біоревіталізації	Через 3 міс від початку біоревіталізації	
			Гіалууронова кислота	«Гіалуаль»
СДГЛ, брилки	24,82 ± 0,20	23,07 ± 0,15	23,88 ± 0,22**	24,2 ± 0,30#&
ТБК-АП, нмоль/л	5,02 ± 0,15	7,50 ± 0,12*	6,42 ± 0,18**	5,46 ± 0,20#&
Загальна АОА, %	47,85 ± 0,81	45,05 ± 0,64	46,85 ± 0,86	47,13 ± 1,35
Коефіцієнт АОЗ	9,45 ± 0,45	6,96 ± 0,18*	7,81 ± 0,28**	9,25 ± 0,45#&

Примітка. Вірогідна різниця ($p < 0,05$): * порівняно з контрольною групою; # зі значенням показника до біоревіталізації; & зі значенням показника в основній групі.

вводили препарат гіалуронової кислоти, що не містив метаболітів, її активність залишалась статистично вірогідно меншою, ніж у контрольній групі, що свідчить про недостатність енергетичного обміну клітин. В осіб, які застосовували «Гіалуаль», активність СДГЛ не відрізнялася від результатів жінок без ознак старіння. Встановлено вірогідну різницю між активністю СДГЛ у пацієток, які отримували імплантат гіалуронової кислоти і «Гіалуаль». Це доводить ефективність застосування янтарної кислоти й сукцинату в складі препарату «Гіалуаль» для поліпшення енергетичного обміну клітин у пацієнтів з ознаками старіння, а отже, і гальмування процесів клітинного й тканинного старіння та подовження ефекту від біоревіталізації за рахунок фізіологічних процесів.

Також протягом усього курсу біоревіталізації зменшилася кількість активних продуктів тіобарбітурової кислоти, дещо зросла загальна антиокиснювальна активність, що забезпечило підвищення коефіцієнта антиокиснювального захисту в обох групах пацієток (див. табл. 2). В осіб, яким було введено препарат гіалуронової кислоти, попри поліпшення коефіцієнта АОЗ він залишався вірогідно нижчим, ніж у жінок, що використовували «Гіалуаль». Таким чином, у групі порівняння через 3 міс від початку курсу

біоревіталізації рівень АОА не відповідає підвищеному рівню ТБК-АП. У групі жінок, які застосовували «Гіалуаль», через 3 міс від початку курсу біоревіталізації залишалася збільшеною кількістю ТБК-АП порівняно з контрольною групою, проте це зростання було на тлі збільшеної АОА, коефіцієнт АОЗ у цій групі статистично не відрізнявся від даних контрольної групи. Порівняння значення коефіцієнта АОЗ у пацієнтів, де застосовували препарат гіалуронової кислоти, та в жінок, яким вводили «Гіалуаль», засвідчило статистично вірогідну різницю. Це доводить нормалізацію функціонування клітинних мембран в осіб, які використовували «Гіалуаль».

Висновки

Результати продемонстрували високу клінічну ефективність і відсутність побічних ефектів дії янтарної кислоти в разі її використання у складі ін'єкційного імплантату «Гіалуаль» для корекції фізіологічного та фотостаріння, що дає підстави рекомендувати його для широкого застосування в дерматокосметології. У подальших наукових дослідженнях доцільно вивчити ефективність препарату в пацієнтів не лише з ознаками старіння, а й при локальній корекції рубців і стрий, для поліпшення кольору шкіри.

Список літератури

1. Арабська Л.П., Смірнова О.А., Толкач С.І., Несвітайлова К.В. Буриштінова кислота та можливості її застосування у педіатрії // Перинатологія і педіатрія.— 2006.— № 1 (25).— С. 72—76.
2. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие.— М.: Медицина, 2003.— 400 с.
3. Бочаров В.А., Алавініх Муат, Тарнопольська С.М. Регуляторні фактори запально-репаративного процесу при хронічних рецидивних дерматозах // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 1.— С. 18—21.
4. Деркач Н.Н., Коржов М.В., Коржов В.И. О возможности коррекции некоторых биохимических процессов в коже при старении // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 3.— С. 45—49.
5. Довжанский С.И. Качество жизни — показатель состояния больных хроническими дерматозами // Вестн. дерматол. и венерол.— 2001.— № 3.— С. 12—13.
6. Дюдю А.Д., Ковалева Н.Н., Грек И.О. Тревожно-психогенные реакции у дерматологических больных // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 1—2 (11).— С. 280—281.
7. Коляденко В.Г., Чернишов П.В. Показники якості життя у дерматологічних хворих // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2.— С. 11—14.
8. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело.— 1989.— № 7.— С. 8—9.
9. Мавров И.И., Цепколенко В.А. Анализ частоты, характера, возрастных аспектов обращаемости в косметологические клиники // Дерматол. и венерол.— 2003.— № 3.— С. 45—47.
10. Моисеева Е.В., Каложная Л.Д., Шармазан С.И. Место гиалуроновой кислоты в проблеме старения кожи // Естетична медицина.— 2009.— № 4 (10).— С. 58—60.
11. Нарцисов Р.П. Цитохимическое состояние лимфоцитов // Архив анатомии.— 1969.— № 5.— С. 85.
12. Патент 24229 Україна, МПК А61К 31/00 Спосіб лікування загострення вугрової хвороби Н.Ю. Резніченко. Заявл. 26.01.07, опубл. 25.06.07. Бюл. № 9.
13. Перинатальні проблеми великого промислового міста України / За ред. О.М. Лук'янової, Ю.Г. Резніченко, Ю.Г. Антипкіна. — Запоріжжя: Просвіта, 2007.— 356 с.
14. Проценко Т.В., Андрашко Ю.В., Грищенко О.В. Взаимосвязь здоровья кожи и репродуктивной системы в контексте актуальных проблем современной дерматокосметологии // Здоров'я України.— 2007.— № 6.— С. 65—66.
15. Регулятори енергетичного обміну (янтарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм у клінічній педіатрії: Методичний посібник / За ред. Л.П. Арабської, Ю.Г. Антипкіна, О.А. Смірної.— К., 2006.— 52 с.
16. Резніченко Н.Ю. Вугрова хвороба: пошук нових шляхів патогенетичного лікування.— Запоріжжя: Просвіта, 2007.— 108 с.
17. Резніченко Н.Ю. Корекція метаболічних порушень у підлітків з вугровою хворобою: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2007.— Вип. 16, кн. 3.— С. 254—258.
18. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога в образовании.— М.: Владос, 1995.— 529 с.
19. Спектор Е.Б., Анащенко А.А., Политова Л.Н. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лаб. дело.— 1984.— № 1.— С. 26—28.

Н.Ю. Резниченко, Ю.Г. Резниченко, А.В. Веретельник,
Г.И. Макурина, Н.П. Красько, А.В. Головкин, А.А. Кравчук

Коррекция проявлений физиологического и фотостарения с использованием янтарной кислоты в составе инъекционного имплантата «Гиалуаль»

Изучена безопасность и эффективность янтарной кислоты в составе инъекционного имплантата «Гиалуаль» при коррекции проявлений физиологического и фотостарения. Установлено ее позитивное влияние на уменьшение признаков старения, качество жизни пациентов, нормализацию энергетического обмена клеток. Рекомендуется использование препарата при проведении процедур биоревитализации у лиц с признаками старения.

N.Yu. Reznichenko, Yu.G. Reznichenko, O.V. Veretelnyk,
G.I. Makurina, M.P. Krasko, A.V. Golovkin, A.A. Kravchuk

The correction of physiologic and photoaging with the use of amber acid in injective implant Hyalual

The safety and effectiveness of the use of amber acid in injective implant Hyalual in correction of physiological and photoaging. Its positive influence on the decrease of aging signs, life quality of patients, normalization of energy metabolism of cells has been established. The use of medicine Hyalual for biorevitalisation of patients with signs of aging is recommended.



Н.В. Михайлец¹, Т.В. Святенко²

¹ Днепропетровская клиническая городская больница № 17

² Днепропетровская государственная медицинская академия

Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства

Ключевые слова

Микозы, терапия онихомикозов, препарат «Экзофил».

Одной из актуальных проблем в современной дерматологии остаются диагностика и лечение микотической инфекции. Известно, что на планете существует около 200 видов патогенных для человека грибов [20]. В структуре общей кожной патологии грибковые болезни кожи занимают второе место, уступая только пиодермиям [1]. По данным ВОЗ, у трети населения планеты есть микозы, чаще стоп, в том числе онихомикозы, и количество этих поражений постоянно увеличивается. В патогенезе микозов важную роль играют такие факторы: возраст, пол, нарушение углеводного обмена, частое использование антибиотиков, цитостатиков, гормонов, снижение иммунологической реактивности организма, местные факторы. Ухудшение экологической ситуации, материальных и социальных условий для большинства населения привело к учащению случаев так называемых фоновых заболеваний. Особенности существования грибов в природе и клинического течения вызываемых ими заболеваний обуславливают многообразие путей их распространения среди населения. Человек, страдающий микозом, представляет собой очаг инфекции, передача которой зависит от интенсивности его контактов с внешней средой, окружающими людьми.

Причинами распространения микозов в Украине принято считать влияние многочисленных техногенных, экологических и социальных факторов, влияющих на здоровье граждан Украины, снижающих физиологическую защитную функцию кожи и нарушающих резистентность организма к микотической инфекции. Грибковыми заболеваниями гладкой кожи страдают 15–25 % населения земного шара [6, 7]. Существенный

вклад в изучение современной эпидемиологии микозов внесло международное исследование «Ахиллес-проект» (1997–1998). В ходе этого проекта в Украине было обследовано 92 492 человека. 31 % обследованных страдали микозом стоп [16], 52 % — дерматомикозами, из них 47 % — онихомикозами, что значительно больше, чем в других регионах мира. По данным отечественных ученых, в настоящее время наиболее распространенными микозами являются дерматофитии, обусловленные прежде всего трихофитом красным (*Trichophyton rubrum*), который выделяется в 89–95 % случаев, трихофитом интердигитальным (*Trichophyton interdigitale*) и эпидермофитом паховым (*Epidermophyton floccosum*). *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale* поражают эпидермис, ногти и волосы; *E. floccosum* — эпидермис и ногти, оставляя волосы интактными. В 2–5 % случаев заболевание может быть обусловлено дрожжевыми и в 3–4 % — плесневыми грибами [5]. Но чаще всего возбудителями микозов являются микст-инфекции [12].

В литературе традиционно различают руброфитию, эпидермофитию стоп и эпидермофитию паховую. К кератомикозам относится разноцветный (отрубевидный) лишай (возбудитель *Pityrosporum*), который относится и к обширной группе дрожжеподобных липофильных грибов рода *Malassezia*. Часто встречается микоз, обусловленный дрожжеподобными грибами *Candida*, — поверхностный кандидоз кожи.

Наиболее высокая частота микозов отмечается у лиц старше 60 лет — до 50 % [8, 19]. Этому способствует возрастная перестройка морфофункциональных систем, в первую очередь, дис-

функция нервной и эндокринной систем, приводящая к нарушениям различных видов кровообращения, атеросклеротические изменения, гипоксические и метаболические нарушения. Поражения кожи, вызванные патогенными грибами, разнообразны как по характеру возбудителя, так и по клинической картине. Для лиц пожилого возраста характерны микозы стоп, кандидоз, паховая эритразма, эпидермофития, рубромикоз, которые часто встречаются в популяции. Микоз стоп наиболее распространен и отмечается, по данным некоторых авторов, у 80 % мужчин старше 64 лет [18], у которых микоз стоп нередко ошибочно расценивают как проявление старческого кероза. Микоз стоп в пожилом возрасте сопровождается более тяжелым течением, что обусловлено как ухудшением качества ухода за кожей стоп, так и связанной с возрастом функциональной неполноценностью иммунной системы, нарушением микроциркуляционных процессов. В связи с этим у этой категории больных наиболее рационально применение местных противогрибковых препаратов из-за высокой вероятности развития побочных эффектов.

За последние пять лет возросла выявляемость микозов у детей раннего детского возраста — увеличилось количество случаев заболевания микроспорией у новорожденных и детей раннего возраста [4, 7, 15]. По клиническим проявлениям микроспория у новорожденных имеет некоторые особенности: крупные очаги до 4–5 см в диаметре, с незначительным шелушением и гиперемией в центре. Волосистая часть головы поражается редко, чаще наблюдаются очаги на гладкой коже. Также увеличилось количество сообщений о диагностировании у детей микозов стоп и ониомикозов.

На современном этапе мы имеем широкие возможности для лечения больных, страдающих микотической инфекцией. Существуют так называемые критерии идеального антимикотика: противогрибковый компонент широкого спектра действия, антибактериальное действие и противовоспалительная активность, отсутствие эффекта формирования стойких штаммов микроорганизмов, однако без иммуносупрессивных свойств, удобство в применении, наличие различных местных форм препарата, безопасность лечения, доступная цена.

Именно к лекарственным препаратам, предназначенным для лечения пациентов детского и пожилого возраста, особенно необходимо предъявлять требования оптимального соотношения эффективности и безопасности. Этим требованиям отвечает препарат «Экзодерил» (нафтифина гидрохлорид) — препарат группы алилами-

нов с фунгицидной, антибактериальной и противовоспалительной активностью (компания «Сандоз», Швейцария). «Экзодерил» выпускают в виде 1 % раствора и 1 % крема. Крем имеет выраженную липофильность, он хорошо проникает в кожу и накапливается в местах скопления грибов. «Экзодерил-раствор» имеет водно-спиртовую основу, позволяющую лекарственному веществу быстро проникать в места скопления грибов и ликвидировать их, что делает возможным применение его в период острых воспалительных проявлений микоза.

Как известно, алиламиновые препараты ингибируют синтез эргостерола в грибковых клетках при таких же концентрациях, как и имидазолы. Однако на синтез холестерина в печени или на активность некоторых ферментов в различных органах (яички, надпочечники, печень) алиламины в обычных терапевтических концентрациях не действуют. Благодаря этому нафтифин хорошо переносят больные при длительном наружном применении, он не вызывает трансформации клеток и не влияет на репродуктивную функцию. Доказано отсутствие у нафтифина даже минимального фотосенсибилизирующего эффекта. Лабораторные исследования показали, что «Экзодерил» обладает выраженной противогрибковой активностью в отношении многих патогенных и условно-патогенных грибов. Согласно данным исследований, по своей активности *in vitro* «Экзодерил» значительно превосходит гризеофульвин и кетоконазол (табл. 1).

Известно, что вторичная бактериальная инфекция играет важную роль у значительного количества больных микозами. Поэтому весьма важным с клинической точки зрения является тот факт, что «Экзодерил» обладает также выраженной антибактериальной активностью, причем не только в отношении грамположительных, но и грамотрицательных микроорганизмов. По данным ВОЗ, лишь 5 % всех микозов являются первичными заболеваниями, в остальных случаях это процессы, развивающиеся на фоне сопутствующей патологии. В дерматологической практике очень часто к различным дерматозам присоединяется вторичная инфекция, которая может быть вызвана как бактериальной, так и микотической флорой, а в некоторых случаях и той, и другой одновременно. Кроме этого, при некоторых соматических заболеваниях, когда имеются нарушения трофики кожи, снижен иммунитет, нередко возникают бактериальные или микотические поражения кожи с более тяжелым течением, чем у соматически неотягощенных пациентов [3]. При изучении микрофлоры кожи у 30 больных (10 мужчин, 20 женщин) с

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации нафтифина («Экзодерил») и других противогрибковых препаратов *in vitro*, мкг/мл

Препарат	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. verrucosum</i>	<i>E. floccoussum</i>	<i>M. canis</i>
Нафтифин	0,05	0,05	0,05	0,20	0,20
Толнафгат	0,05	0,01	0,01	0,05	0,05
Клотримазол	0,04	0,14	0,40	0,20	0,10
«Эконазол»	0,05	0,14	0,20	0,02	0,10
Гризеофульвин	6,25	6,25	3,13	3,13	3,13
Кетоконазол	1,56	6,25	6,25	0,20	6,25

микозом кожи в возрасте от 20—70 лет различных форм микозов стоп, обусловленным *T. rubrum*, были клинические формы заболевания: сквамозная — у 10, сквамозно-гиперкератотическая — у 10, интертригинозная — у 8 и дисгидротическая — у 2. Вместе с микроскопией соскобов кожи с пораженных участков проводили количественное определение микрофлоры на плотных, а также жидких питательных средах. Сравнительная характеристика количественных и качественных показаний микрофлоры на пораженных участках кожи у больных с микозом стоп показала нарушение нормобиоценоза у 55 % пациентов. Наиболее частые микробы: *St. aureus* и *St. epidermidis* ($7,8 \cdot 10^7$) — у 26 %; *St. hyicus* и *St. intermedius* (до $1,1 \cdot 10^6$) — у 18 %; *St. heemolyticus* и *St. hominis* (до $1,0 \cdot 10^5$) — у 6,2—8,4 % больных. При исследовании микробной флоры у пациентов с различными дерматозами в первую очередь обнаруживается разнообразная грибковая флора, чаще — дрожжеподобная, а *Staphylococcus aureus* колонизирует пораженную кожу в 85—95 % случаев атопического дерматита и в 70—85 % — кожу без высыпаний [16]. Некоторые токсины, выделяемые рядом видов стафило- и стрептококков, проявляют свойства суперантигенов и могут непосредственно влиять на активность и течение дерматозов даже без клинических признаков бактериальной суперинфекции [11, 17]. Именно поэтому эффективны в качестве местной терапии комбинированные препараты, в состав которых входят антибактериальные и антимикотические средства, что позволяет воздействовать одновременно на все звенья патологического процесса. Высокая противовоспалительная активность «Экзодерила» позволяет получать результаты, сравнимые с эффектом кортикостероидных гормонов. Например, параллельная оценка «Экзодерила» и «Эпипивезона» (комбинированный препарат эконазола и триамцинолонацетонида) не показала преимуществ последнего — симптомы микотического процесса (эритема, инфильтрация, шелушение кожи, везикуляция, пустулизация и зуд)

исчезали практически одновременно. Изучение фармакокинетики «Экзодерила» продемонстрировало, что он очень хорошо проникает в роговой слой и его концентрация в верхних слоях кожи в течение нескольких дней (от 5 до 10 суток) после однократного применения существенно (в 3—5 раз) превышает минимальные ингибирующие концентрации в отношении различных грибов. Вследствие весьма медленного освобождения «Экзодерила» из ороговевающего слоя происходит аккумуляция лекарства в верхних слоях кожи, что позволяет уменьшить частоту применения препарата до 1 раза в сутки. Исследования подтвердили: при ежедневном однократном применении «Экзодерил» проявляет такую же высокую эффективность, как и при двукратной обработке очагов этим или другими антигрибковыми веществами. Нельзя не отметить антибактериального действия «Экзодерила», сравнимого с активностью такого антибиотика, как гентамицина сульфат. При наружном применении минимальная бактерицидная концентрация «Экзодерила» обычно варьирует от 0,04 до 0,5 % и не превышает 1 %. Это действие вместе с выраженной противогрибковой активностью повышает эффективность лечения при смешанных грибково-бактериальных тяжело протекающих дерматофитиях, когда важную роль играет присоединившаяся вторичная флора. Поэтому «Экзодерил» можно считать перспективным препаратом для лечения микст-микозов, в частности у больных с микозом стоп, вызванным *T. rubrum* или *T. mentagrophytes* в сочетании с *C. albicans*. Следует также отметить, что «Экзодерил» обладает фунгицидной активностью против *C. parapsilosis* и фунгистатической против части штаммов *C. albicans*. Препарат активен *in vitro* не только против дерматофитов, но также против других патогенных грибов. В частности, в достаточной низкой концентрации он подавлял рост многих штаммов аспергиллов, грибов рода *Candida* и споротрихумов (табл. 2).

Сравнительное клиническое испытание «Экзодерила», проведенное в 12 дерматологических

Таблица 2. Минимальные ингибирующие концентрации «Экзодерила» in vitro против возбудителей различных микозов, мкг/мл

Микозы	«Экзодерил»	Толнафтат	Клотримазол
Трихофития	0,1–0,2	0,1–0,4	0,1–0,8
Эпидермофития	0,1–0,2	0,1	0,1–0,2
Микроспория	0,1–0,2	0,1	0,1
Аспергиллез	0,8–12,5	0,1 – > 100	0,1–3,1
Споротрихоз	0,8–1,5	3,1–12,5	1,5–6,2
Кандидоз	1,5 – > 100	> 100	0,2–0,8

клиниках Японии, Швеции, подтвердило его способность накапливаться в высокой концентрации в роговом веществе. Была предпринята попытка использовать его при лечении онихомикозов. В наблюдениях с участием 50 больных онихомикозами стоп и кистей (длительность заболевания в среднем 3 года; возбудители: дерматофиты – 40 пациентов, грибы рода *Candida* – 10) подтверждена высокая эффективность этого препарата. Уже через 2 мес значительное улучшение наблюдали в 54 % случаев, а через 4 мес лечения положительной клинической динамики не было только у 8 % больных. Полугодовой курс терапии позволил добиться успеха в 96 % случаев (выздоровление – 42 %, существенное улучшение – 52 %).

Существуют также убедительные данные отечественных исследователей (Б.Г. Коган, 2008) в отношении высокой эффективности «Экзодерила» при микозе стоп (интертригинозная форма, в том числе осложненная вторичной инфекцией), паховой эпидермофитии, разноцветном лишае.

Цель работы – подтвердить эффективность, рациональность и безопасность применения местного противогрибкового средства «Экзодерил» как препарата наиболее целевого действия при микозах кожи, волосистой части головы, у пациентов детского, пожилого возраста, а также при микозах, осложняющих течение экземы, псориаза, ихтиоза. Следует отметить, что наличие у таких пациентов фоновой патологии (заболевания пищеварительной системы, эндокринные нарушения, в том числе сахарный диабет, заболевания сосудов) существенно ограничивает возможности применения системных антимикотиков.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 72 пациента (35 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 1 года до 89 лет. У 15 больных диагностирован разноцветный лишай, у 5 – руброфития гладкой кожи, у 18 – эпидермофития стоп, у 12 – паховая эпидермофития, у 4 – эритразма, у 6 – кандидоз

крупных складок, у 2 – трихофития гладкой кожи. Кроме этого, микотическая инфекция осложняла течение псориаза в 10 случаях, микробной экземы – у 8 больных, ихтиоза – у 6 пациентов.

Грибковая инфекция была подтверждена у всех больных микроскопически и культурально.

У пациентов с разноцветным лишаем процесс локализовался на коже шеи, груди, живота, спины и верхних конечностей, давность заболевания составляла от нескольких месяцев до 8 лет. Среди пациентов с руброфитией гладкой кожи в 8 случаях процесс локализовался на стопах и кистях, в области паховых складок, у 7 человек имел распространенную форму. При эритразме очаги поражения были с четкими границами, ярко-красного цвета, с шелушением в пахово-бедренной и подмышечной областях.

Всем больным местно применяли «Экзодерил» 1 раз в сутки на очаги поражения.

Результаты и обсуждение

У больных с разноцветным лишаем клинические проявления исчезали в среднем на 8–14-е сутки. У пациентов с руброфитией и эпидермофитией стоп разрешение клинических проявлений и исчезновение грибов наблюдалось в сроки от 7 до 21 дня. В первые дни прекращалось мокнутие, исчезал зуд, затем эпителизировались трещины. Наиболее быстро терапевтический эффект наступал при интертригинозной и дисгидротической формах микоза стоп.

У пациентов с паховой эпидермофитией выздоровление наступало через 7 дней, а у 2 – через 14 дней. Во всех случаях эритразмы ее проявления исчезали в среднем на 17-й день. Необходимо отметить, что пациенты отмечали уменьшение зуда в среднем через 24 ч. У 6 больных с ихтиозом микоз стоп чаще имел сквамозно-гиперкератотическую форму. Были жалобы больных на зуд и болезненность, сухость и избыточное утолщение участков кожи подошв с глубокими болезненными трещинами, мелко- и крупнопластинчатое шелушение, поверхностные трещины в межпальцевых складках стоп. Кроме

этого, при ихтиозе без субъективных ощущений были мелкие поверхностные трещины и шелушение на коже IV межпальцевой складки, а также едва заметное шелушение на сгибательной поверхности пальцев и примыкающих к ним участках подошв, что клинически характерно как для ихтиоза, так и для микоза стоп. При микологическом исследовании чешуек у наблюдаемых больных выделены дерматофиты. Использование в комплексном лечении этих пациентов крема «Экзодерил» показало высокую эффективность и безопасность.

Также были обследованы 10 больных псориазом с клиническими проявлениями микотической инфекции, находившихся на амбулаторном лечении. В группе ограниченной формы псориаза структура грибковой колонизации была следующей: *Malassezia furfur*, грибы рода *Candida* со *St. aureus*, грибковые ассоциации *Malassezia furfur* и грибов рода *Candida*, мицелиальные дерматофиты — у больных с легкой формой болезни преобладало кандидозное обсеменение со стафилококком и грибы рода *Malassezia furfur*. При тяжелых формах болезни отчетливо преобладали ассоциации грибов *Candida* с *St. aureus*. При использовании в комплексной терапии крема «Экзодерил» на гладкую кожу и раствора «Экзодерил» на волосистую часть головы, регрессирование процесса наступало на 7–14-й день, что подтверждали результаты микологических исследований.

Под наблюдением находились также 8 больных в возрасте от 24 до 74 лет с хронической микробной экземой (из них у 4 — на фоне выраженного нарушения венозного кровообраще-

ния). У всех пациентов при обследовании был выявлен микоз стоп, а у 6 из них — онихомикоз. Очаги экземы располагались на коже нижних конечностей, где были выраженные отеки, мокнутие, папуловезикулезные и пустулезные высыпания. «Экзодерил» назначали на очаги поражения 1 раз/сут: через 2–3 дня терапии исчезал зуд, уменьшались мокнутие и отеки. Полное разрешение высыпаний наблюдалось через 14–21 день. Клиническое и микологическое излечение достигнуто у всех пациентов.

Выводы

Таким образом, анализ литературы и собственные наблюдения позволяют сделать вывод, что крем и спиртовой раствор «Экзодерил» обладают широким спектром действия и хорошей фунгицидной, бактерицидной, противовоспалительной активностью, ему свойственна высокая терапевтическая эффективность и безопасность. Разнообразие лекарственных форм (спиртовой раствор, крем) позволяет оптимизировать наружное лечение при всех морфологических вариантах высыпаний у больных с разными дерматозами.

Местная терапия онихомикозов спиртовым раствором «Экзодерил» является весьма перспективной альтернативой системной антимикотической терапии, в частности во время беременности и при патологии печени, незаменимой при экссудативных процессах различных дерматозов, а также при микотических поражениях волосистой части головы. Препарат удобен в применении, имеет положительную фармакоэкономику, в связи с чем доступен широким слоям населения.

Список литературы

1. Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М., 2000.— 638 с.
2. Коляденко В.Г., Заплавская Е.А. «Ахиллес-проект Украины — 99» завершился // Проблемы медицины.— 1999.— № 7–8.— С. 28–32.
3. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Добрян З.Ф. Применение комбинированных глюкокортикостероидов (ГКС) в терапии вторичных инфекций кожи у соматически ослабленных больных // Вестн. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 23–26.
4. Королева Л.П., Лещенко В.М., Самсонов В.А. Опыт лечения больных микроспорией // Врач.— 1996.— № 5.— С. 24–27.
5. Кубанова А.А., Потехаев Н.С. Руководство по практической микологии.— М.: Деловой экспресс.— 2001.— С. 54.
6. Лещенко В.М. Грибковые заболевания: современное состояние проблемы // Межд. мед. журн.— 1999.— Т. 5, № 3.— С. 51–55.
7. Мишина Ю.В. Современные подходы к дифференциальной диагностике поражения ногтей у детей: Сб. статей ЦНИКВИ / Под ред. А.А. Кубановой.— М., 2006.— С. 60.
8. Молочков В.А., Шабалин В.Н., Кряжева С.С., Романенко Г.Ф. Руководство по гериатрической дерматологии.— М.: Моники, 2004.— С. 78–90.
9. Мохаммад Юсуф. Клинико-эпидемиологические особенности микроспории в современных условиях: Автореф. дис. ...к. мед. н.— 1996.— С. 34–40.
10. Потехаев Н.Н. К клинике и терапии микроспории // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 69–72.
11. Потехаев Н.Н. Универсальная наружная терапия осложненных и комбинированных дерматозов // Клини. дерматол., венерол.— 2003.— № 2.— С. 39–44.
12. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: Руководство для врачей.— СПб: Питер, 1998.— С. 7–8.
13. Скрипкин Ю.К. Проблема социальная. Медицина для всех.— М., 1997.— С. 2–6.
14. Скурихина М.Е., Будумян Т.М. Эпидемиологические и клинические особенности микозов стоп у больных с хроническими заболеваниями нижних конечностей // Проблемы медицинской микологии.— 2001.— Т. 3, № 2.— С. 68–69.
15. Степенова Ж.В. Микроспория у новорожденных: Сб. статей ЦНИКВИ / Под ред. А.А. Кубановой.— М., 2006.— С. 58.

16. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник: Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл.— М.: Практика.— С. 724.
17. Abeck D., Mempel M. Staphylococcus aureus colonisation in atopic dermatitis and therapeutic implication // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 139.— P. 163–193.
18. Havlik M.L., Fitzpatrick T.B. Skin conditions and diseases in geriatric patients. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. I.M. Freedbeig et al.— 5 ed.— Vol. 2.— New York: McGraw-Hill, 1999.— P. 1707–1717.
19. Kemna M., Eiewski B.J. A US epidemiology survey of superficial fungal diseases // Am. Acad. Dermatol.— 1996.— Vol. 4.— P. 539–542.
20. Roberts D.T. Fungal infection // Diagn. Treat. Skin. Infect.— 1998.— № 17.— P. 332.
21. Sais G., Jucala A. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study // Br. J. Dermatol.— 1995.— Vol. 132 (5)— P. 758–761.

Н.В. Михайлець, Т.В. Святенко

Рациональні підходи до вибору місцевого антимікотичного засобу

Підтверджено ефективність, раціональність і безпечність застосування місцевого протигрибкового засобу «Екзодерил» як препарату цільової дії при мікозах шкіри, волосистої частини голови, у пацієнтів дитячого, літнього віку, а також при мікозах, що ускладнюють перебіг екземи, псоріазу, іхтіозу. Місцева терапія при оніхомікозах спиртним розчином «Екзодерилу» є перспективною альтернативною системній антимікотичній терапії, зокрема під час вагітності і при патології печінки, незамінною при ексудативних процесах різних дерматозів, а також при мікотичних ураженнях волосистої частини голови.

N.V. Mikhajlets, T.V. Svyatenko

Rational approaches to the choice of the topical antimycotic

Efficacy, rationality and safety of antimycotic Ekzodel as a target drug used in skin and scalp mycoses, in old age patients and children and also in mycoses that complicated course of eczeme, psoriasis, ichtiosis. Topical treatment in onychomycoses by the alcoholic solution of Ekzodel could be a perspective alternative in the systemic antimycotic therapy, for example in pregnancy and in hepar pathology. It also have good results in exudative processes in different dermatoses and in scalp mycoses.

О.Н. Позднякова

Новосибирский государственный медицинский университет

Клиническая и микологическая эффективность препарата «Ламизил Уно» в наружной терапии при микозе стоп

Ключевые слова

Микоз стоп, наружная терапия, эффективность лечения, «Ламизил Уно».

Вопросы терапии при грибковых заболеваниях остаются в центре внимания клинической дерматологии, что обусловлено, в первую очередь, их значительной распространенностью. Микотическими инфекциями страдает около 20 % населения мира [1, 7]. Известно более 100 тыс. грибов, из которых около 500 патогенны для человека [2]. Микозы являются контагиозными заболеваниями. Процесс заражения обычно происходит путем пассивного переноса возбудителей, находящихся в чешуйках кожи и массах подногтевого гиперкератоза. Наиболее часто встречаются микозы стоп, поражающие преимущественно кожу и ногтевые пластинки. Удельный вес этого заболевания в структуре дерматозов достаточно вариабелен и составляет, по данным разных исследований, от 5 до 30 % [3, 5].

Возбудителями микоза стоп часто является дерматофитная, редко — дрожжевая и плесневая флора. Показано, что преимущественным этиотропным фактором развития заболевания в течение последних десятилетий остается *Trichophyton rubrum*, выделяемый из патологического материала с частотой до 90 % случаев. Этот дерматофит персонифицируют как «космополит», поскольку частота развития руброфитии приближается к таковым простудных заболеваний [4]. Поэтому проблема эффективного лечения больных микозом стоп, в том числе и наружного, по-прежнему не теряет актуальности. К противогрибковым препаратам топического действия, кроме эффективности, предъявляются такие требования, как широкий спектр противогрибковой активности, быстрая всасываемость, безопасность

(отсутствие общих и местных побочных эффектов) и удобство применения.

Для оценки клинической и микологической эффективности и безопасности терапии препаратом для наружного применения «Ламизил Уно» было проведено открытое, сравнительное исследование. «Ламизил Уно» — новое средство наружной терапии при микозе стоп однократного применения. После его нанесения на поверхности эпидермиса формируется тонкая пленка, из которой в более глубокие слои постепенно выделяется активный ингредиент 1 % тербинафина гидрохлорид, обладающий фунгицидным эффектом. Раствор для формирования пленки состоит из нескольких полимеров, растворенных в этаноле, который быстро испаряется после аппликации. Тербинафин в терапевтической концентрации сохраняется в коже до 13 дней после применения препарата [6].

Материалы и методы

Исследуемая клиническая группа была представлена 40 пациентами (24 мужчины и 16 женщин) с диагнозом микоза стоп, подтвержденным микроскопическим и бактериологическим исследованиями. Возраст больных — от 19 до 64 лет, в среднем ($48 \pm 0,4$) года.

При микроскопии патологического материала (чешуйки кожи из очагов поражения) у всех 40 пациентов был обнаружен ветвистый, септированный и (или) спорулированный мицелий гриба. При бактериологическом исследовании на среде Сабуро у 32 (80 %) больных — рост колоний *Trichophyton rubrum* (рубромикоз), у 8 (20 %) —

Trichophyton interdigitale (эпидермофития стоп), в 16 (40 %) случаях в посевах дополнительно определялась другая плесневая и дрожжевая флора, играющая роль ассоциативной.

Основным критерием включения пациентов в клиническую группу, кроме лабораторно подтвержденного диагноза микоза стоп, являлось отсутствие поражения ногтевых пластинок (онихомикоза) и стопного гиперкератоза.

При сборе анамнеза учитывали сроки развития грибковой инфекции, предшествующее лечение, сопутствующие заболевания и их лечение в настоящее время. Длительность микоза стоп варьировала от 2 нед до 4 лет (1 год ± 2 мес), причем 34 (85 %) пациента уже применяли различные средства топического воздействия: 26 (65 %) — противогрибковые препараты, из них 21 по назначению врача, 5 — самостоятельно; 8 — фитотерапию или средства народной медицины (масло чайного дерева, бальзам «Спасатель»). Соматический анамнез в виде висцеро-, нейро-, вазо-, эндокринопатий был отягощен у 16 (40 %) пациентов, 12 из которых на момент включения в клиническую группу принимали лекарственные средства.

Признаки и симптомы заболевания оценивали по трехбалльной шкале: 0 — нет; 1 — слабо выражены; 2 — умеренно выражены; 3 — сильно выражены. Они включали клинические симптомы: эритема, мокнутие, трещины, шелушение, везикулы, эрозии межпальцевых складок и субъективные ощущения (зуд, жжение). Кроме этого, учитывали локализацию патологического процесса и площадь поражения стоп. Все перечисленные данные заносили в регистрационную карточку больного, заполняемую с момента включения пациента в клиническую группу до окончания наблюдения.

У 26 (65 %) пациентов микоз стоп протекал в сквамозной форме с вовлечением в патологический процесс от 1 до 8 межпальцевых складок, у 7 (17,5 %) одновременно была поражена кожа стоп и (или) свода стоп. У 11 (27,5 %) пациентов отмечена интертригинозная клиническая форма

с поражением 3 и 4 межпальцевых складок, у 7 из них эрозивные изменения межпальцевых складок, сопровождающиеся мацерацией окружающего эпидермиса, сочетались со сквамозными изменениями свода стоп. У 3 (7,5 %) больных наблюдались дисгидротические проявления на своде и пальцах стоп, сочетающиеся с интертригинозно-сквамозными изменениями в межпальцевых складках. Одна стопа была вовлечена в патологический процесс у 29 (72,5 %) пациентов, обе — у 11 (27,5 %).

Больные микозом стоп были распределены в две рандомизированные по полу, возрасту и клиническим проявлениям подгруппы, в одной из которых назначено лечение пленкообразующим раствором «Ламизил Уно», который наносили однократно в сутки на обе стопы, даже если грибковое поражение было только на одной; в другой — 1 % кремом «Ламизил» 1 раз/сут в течение 7 дней только на пораженные участки (табл. 1). Дополнительно, кроме санитарно-гигиенических мероприятий, была рекомендована обработка обуви и других личных вещей. Контрольный осмотр проводили через 3, 7 и 28 дней от начала терапии. Он включал клиническую оценку признаков и симптомов заболевания, эффективности терапии и переносимости препарата. Микроскопические исследования чешуек кожи из очагов поражения выполняли на 7-й и 28-й дни.

Результаты и обсуждение

Микоз стоп, сквамозная форма (n = 26)

Через 3 дня от начала лечения сквамозные изменения в очагах поражения уменьшились у всех 13 пациентов, пролеченных раствором «Ламизил Уно» и всех 13 больных, получавших лечение 1 % кремом «Ламизил», что во всех случаях было расценено врачом и пациентом как улучшение клинической симптоматики и объективно подтверждено снижением суммарного балла выраженности признаков заболевания. На 7-й день легкий эритематоз и незначительное шелушение сохранялись только у 7 больных, которых пролечили раствором «Ламизил Уно», и 5 пациентов,

Таблица 1. Распределение пациентов с микозом стоп по клиническим подгруппам

Клиническая форма	Раствор «Ламизил Уно»			1% крем «Ламизил»		
	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
Сквамозная	8	5	13	8	5	13
Интертригинозная	1	1	2	2		2
Сквамозно-интертригинозная	2	2	4	1	2	3
Сквамозно интертригинозно-дисгидротическая	1	–	1	1	1	2
Всего	12	8	20	12	8	20

принявших терапию 1 % кремом «Ламизил» (значительное улучшение), у остальных 14 обследованных клинических проявлений не было. Контрольное микроскопическое исследование оказалось отрицательным во всех 26 случаях. Через 28 дней клиническое выздоровление, подтвержденное микологическим исследованием, констатировано у 26 (100 %) пациентов с микозом стоп, протекающим в сквамозной форме.

Микоз стоп, интертригинозная форма (n = 4)

У пациентов этой клинической подгруппы, которых лечили как раствором «Ламизил Уно», так и 1 % кремом «Ламизил», на 3-й день наблюдалось улучшение: уменьшились субъективные и воспалительные изменения, тенденция эрозий к эпителизации. Через неделю слабо выраженные остаточные явления отмечены у 3 пациентов; у 1 («Ламизил Уно») патологический процесс рег-

рессировал. На 28-й день клинических проявлений микоза стоп не было у всех 4 пациентов. Результаты микроскопических исследований как на 7-й, так и на 28-й день были отрицательными.

Микоз стоп, сквамозно-интертригинозная форма (n = 7)

Сквамозные изменения на стопах и (или) сводах стоп уменьшились на 3-й день у 3 пациентов, принимавших лечение раствором «Ламизил Уно», и у 2 человек, которым был назначен 1 % крем «Ламизил». У всех 7 больных в межпальцевых складках снизилась выраженность воспалительных изменений, эрозии и трещины имели тенденцию к эпителизации. На 7-й день незначительное шелушение сводов стоп сохранялось у 1 мужчины, принимавшего 1 % крем «Ламизил», и 1 пациента, лечившегося раствором «Ламизил Уно». Эрозии в межпальцевых складках полнос-

Таблица 2. **Обобщенные результаты терапии раствором «Ламизил Уно» и 1 % кремом «Ламизил»**

Клиническая форма/ результаты лечения	Раствор «Ламизил Уно»		1% крем «Ламизил»		
	Срок наблюдения				
	3 дня	7 дней	28 дней	3 дня	7 дней
Сквамозная	n = 13		n = 13		
Улучшение	13		13		
Значительное улучшение	7		5		
Излечение микологическое	13	13	13	13	13
Излечение клиническое	6	13	8	13	13
Интертригинозная	n = 2		n = 2		
Улучшение	2		2		
Значительное улучшение	1		2		
Излечение микологическое	2	2	2	2	2
Излечение клиническое	1	2			2
Сквамозно-интертригинозная	n = 4		n = 3		
Улучшение	4		3		
Значительное улучшение	3		1		
Излечение микологическое	3	4	3	3	3
Излечение клиническое	1	4	2	3	3
Сквамозно-интертригинозно-дисгидротическая	n = 1		n = 2		
Улучшение	1		2		
Значительное улучшение	1		2		
Излечение микологическое	1	1	2	2	2
Излечение клиническое		1			2
Всего	n = 20		n = 20		
Улучшение	20		20		
Значительное улучшение	12		10		
Излечение микологическое	19	20	20	20	20
Излечение клиническое	8	20	10	20	20

Примечание. Улучшение — уменьшение баллов по сравнению с зафиксированными на момент включения пациента в клиническую группу; значительное улучшение — минимальное количество баллов: 2 или менее слабой выраженности; микологическое излечение: отрицательный результат микроскопического исследования; клиническое излечение: отсутствие симптомов и клинических проявлений заболевания.

тью эпителизировались у 1 больного, которому был назначен раствор «Ламизил Уно», и 2 пациентов, окончивших курс терапии 1 % кремом «Ламизил». У 1 мужчины с остаточными явлениями эрозии в IV межпальцевой складке был обнаружен септированный мицелий гриба. У остальных 6 пациентов результат микроскопического исследования дал отрицательный результат. Через 28 дней незначительное шелушение и сухость кожи стоп наблюдалось у 1 женщины, принимавшей лечение 1 % кремом «Ламизил». У других пациентов клинических симптомов не определялось, жалоб не было. Результаты микроскопических исследований чешуек кожи из зон бывших очагов поражения во всех 7 случаях были отрицательными. Пациентке с клиническими проявлениями ксероза стоп рекомендованы увлажняющие и смягчающие кожу космецевтики.

Микоз стоп, сквамозно-интертригинозно-дисгидротическая форма (n = 3)

На 3-й день терапии дисгидротические проявления значительно уменьшились у всех 3 пациентов клинической подгруппы. Отмечалось значительное улучшение в течении патологического процесса со снижением баллов оценки клинических симптомов воспаления от 3 до 1. Через неделю отмечены остаточные явления в виде незначительного шелушения и слабо выраженного эритематоза в вовлеченных в процесс межпальцевых складках. Через 28 дней у всех 3 пациентов клинических симптомов микоза стоп не наблюдалось. Микроскопические исследования на 7-й и 28-й дни дали отрицательный результат (табл. 2).

Ни у одного из пациентов, которых лечили как раствором «Ламизил Уно», так и 1 % кремом «Ламизил», не наблюдалось нежелательных явлений во время и после применения препаратов. Оценка переносимости раствора «Ламизил Уно»: очень хорошо — 18 (90 %), хорошо — 2 (10 %);

1 % крема «Ламизил»: очень хорошо — 17 (85 %), хорошо — 3 (15 %).

Все 40 пациентов клинической группы отмечали высокие органолептические свойства раствора «Ламизил Уно» и 1 % крема «Ламизил»: быстро впитываются, не имеют неприятного запаха, не оставляют следов, не раздражают кожу. Однократное применение раствора «Ламизил Уно» обуславливает особое удобство его применения и обеспечивает комплаентность к препарату.

Выводы

Через 7 дней наблюдения клиническое излечение наблюдалось у 40 %, а микологическое — у 95 % пациентов, принявших лечение раствором «Ламизил Уно», а также соответственно у 50 и 100 % больных, применявших 1 % крем «Ламизил».

Через 28 дней клиническое и микологическое излечение пациентов, которым был назначен как раствор «Ламизил Уно», так и 1 % крем «Ламизил», составило 100 %.

Микологическое излечение при применении любой из двух лекарственных форм наступает примерно у половины пациентов раньше клинического, что обеспечивается высокой концентрацией действующего вещества в эпидермисе.

Клиническое излечение у всех пациентов после окончания терапии в процессе дополнительного наблюдения подтверждает длительное сохранение терапевтической концентрации препарата в очагах поражения.

Однократное нанесение раствора «Ламизил Уно» по клинической и микологической эффективности соответствует действию 1 % крема «Ламизил», применяемому в течение недели.

Раствор «Ламизил Уно» является высокоэффективным, безопасным и удобным в применении препаратом для наружного лечения микозов стоп, обладающим прекрасными органолептическими свойствами.

Список литературы

1. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику: Атлас-справочник: Пер. с англ. под ред. Е. З. Тимофеевой. — 2-е изд. — М., 2007. — 1312 с.
2. Лещенко В.М. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний. — М., 1977. — 126 с.
3. Потехаев Н.С., Потехаев Н.Н., Рукавишникова В.М. Ламизил: 10 лет в России. — М., 2003. — 96 с.
4. Рукавишникова В.М., Сколин Г. И., Куклин В. Т. Лечение и профилактика микозов стоп. — Казань, 1994. — 91 с.
5. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. — М., 1998. — 126 с.
6. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. — М., 2003. — 200 с.
7. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. под ред. А.А. Кубановой. 2-е изд. — М., 2007.

О.М. Позднякова

Клінічна і мікологічна ефективність препарату «Ламізил Уно» в зовнішній терапії при мікозах стоп

За результатами відкритого порівнювального дослідження (клінічна група із 40 осіб з діагнозом мікозів стоп) дано оцінку ефективності й безпечності терапії – розчину «Ламізил Уно» та 1 % крему «Ламізил». Доведено, що одноразове нанесення плівкоутворюючого розчину «Ламізил Уно» за клінічною дією аналогічне 7-денному використанню 1 % крему «Ламізил». Розчин «Ламізил Уно» має добрі органолептичні властивості, є високоефективним і безпечним у застосуванні препаратом.

O.N. Pozdniakova

Clinical and mycological efficacy of the Lamisil uno in the topical treatment of feet mycoses

By the comparative research (clinical group of 40 patients with feet mycoses) an estimation of safety and efficacy of treatment by Lamisil uno and 1 % Lamisil cream was made. Was proved that one-time application of the film-forming solution of Lamisil uno by its clinical action correspond to the 7 day using of Lamisil cream. Solution of Lamisil uno has good organoleptic characteristic. This drug is safe and has high efficacy.



Е.П. Шевченко¹, Е.Ю. Мацас²,
Е.И. Мулькина², О.Н. Слободянюк²

¹Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

²Александровская клиническая больница, Киев

Метод амплификации нуклеиновых кислот в лабораторной диагностике урогенитальных микст-инфекций

Ключевые слова

Урогенитальные микст-инфекции, лабораторная диагностика, метод амплификации нуклеиновых кислот (метод полимеразной цепной реакции).

Урогенитальные инфекции являются наиболее распространенными среди инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения. На современном этапе преобладают латентные и персистирующие формы клинического течения урогенитальных инфекций, что существенно усложняет их своевременную диагностику. Поэтому вопрос о своевременной и рациональной диагностике этих заболеваний является крайне важным [2, 4–6].

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 дерматовенерологам, акушерам-гинекологам и урологам. Урогенитальные инфекции у мужчин и женщин могут приводить к серьезным нарушениям репродуктивной функции. Моноинфекции встречаются достаточно редко. В генезе большинства патологических изменений, происходящих в мочеполовой системе, доминирующее место занимают микст-инфекционные агенты. Особое значение в этом аспекте имеют хламидии и микоплазмы.

Хламидийные и микоплазменные урогенитальные инфекции характеризуются широким распространением и многообразием клинических форм. По данным ВОЗ, урогенитальным хламидиозом ежегодно заболевают около 90 млн человек. Около 15 % условно здоровых мужчин и женщин колонизированы микоплаз-

мой (*M. hominis*), 20–30 % — уреоплазмой (*U. urealiticum*) [1, 2]. Несмотря на различные биологические свойства этих возбудителей, все они вызывают сходные заболевания мочеполового канала.

По мнению В.И. Козловой и А.Ф. Пухнер [3], для них характерны:

- склонность к длительному хроническому течению, часто латентному;
- отсутствие стойкого иммунитета;
- длительное носительство;
- рецидивирующий характер заболевания;
- многосимптомность;
- атипичные или бессимптомно протекающие формы;
- тенденции к распространению инфекции;
- схожесть и тяжесть осложнений;
- возможность трансплацентарной передачи этих инфекций плоду и новорожденному.

Биологические особенности хламидий

Хламидии — облигатные внутриклеточные энергетически зависимые паразиты, обладающие дискретной оболочкой (клеточной стенкой), сходной с имеющейся у грамотрицательных бактерий. Они не являются представителями нормальной микрофлоры человека. Обнаружение хламидий указывает, как правило, на инфекционный процесс, а отсутствие клинических симптомов заболевания следует рассматривать как временное равновесие между паразитом и хозяином [6].

Хламидии (*Chlamydia trachomatis*) имеют уникальный цикл развития, проявляя тропизм к

клеткам цилиндрического эпителия. Особенностью жизненного цикла хламидий является двухстадийность: инфекционной и вегетативной стадий существования. Полиморфизм хламидий заключается в наличии элементарных телец (инфекционных), которые, главным образом, инфицируют клетки цилиндрического эпителия, после чего реструктурируются с образованием метаболически активных ретикулярных телец и, пройдя стадию промежуточных форм, замещаются элементарными тельцами. Освободившись, элементарные тельца и находящиеся внутриклеточно через 48–72 ч снова проникают в новые клетки хозяина, начинается новый цикл развития хламидий. В случае возникновения неблагоприятных метаболических условий этот процесс может затянуться.

Биологические особенности микоплазм

Микоплазмы — различные по форме бактериальные клетки (мелкие шары, короткие нити), лишённые клеточной стенки, имеющие небольшие размеры (125–250 нм), способные прикрепляться к разным клеткам (эпителий, лейкоциты, сперматозоиды) за счёт сходства строения их клеточной мембраны с мембранами клеток организма-хозяина. Взаимодействие микоплазм и клеток хозяина обусловлено их адсорбцией на поверхности клеток и внедрением мембранных и других компонентов микоплазм в клетку макроорганизма. Микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasmatacea* класса *Mollicutes*. По современным представлениям, это семейство содержит два рода: *Mycoplasma*, включающий около 100 видов, и *Ureaplasma* — 3 вида. Основным таксономическим признаком уреаплазм является их способность гидролизировать мочевины [5].

Наибольшее патогенетическое значение для инфекций мочеполового канала имеют следующие виды микоплазм: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealiticum* [4].

Mycoplasma hominis и *Ureaplasma urealiticum* могут проявлять патогенные свойства на фоне дисбаланса нормальной микрофлоры и постоянного или временного иммунодефицита. Они способны вызывать у людей развитие острого или хронического уретритов, простатитов, вульвовагинитов, цервицитов, внутриутробное инфицирование плода и другие патологические процессы. При этом нередко наблюдается длительная персистенция инфекционного процесса.

Многие исследователи отмечают многообразие клинической картины у пациентов, инфицированных микоплазмами, и сложность дифференциальной диагностики мико(уреа)плаз-

моза от аналогичных патологических процессов другой этиологии. Микоплазмонительство далеко не всегда сопровождается патологическим процессом, развитие которого может зависеть от других патогенов (сочетанные инфекции), локализации и количества возбудителя, состояния иммунной системы и других органов и систем пациента. Особый интерес вызывает *Mycoplasma genitalium* — патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит у лиц обоего пола, цервицит [7].

Для диагностики хламидиоза и мико(уреа)плазмоза используют различные методы. «Золотым стандартом» для выявления этих инфекций является культуральный метод, достаточно часто применяют также методы прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

Полученные к настоящему времени сведения об организации геномов различных возбудителей, передающихся половым путем, изучение генетического полиморфизма, идентификация специфических и уникальных для разных микроорганизмов участков генома позволили использовать генетический материал в качестве мишени для детекции возбудителей инфекций, в том числе передаваемых половым путем. Из методов генодиагностики широко применяют амплификацию нуклеиновых кислот, или полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

Цель работы — определить количество случаев сочетанности хламидийно-мико(уреа)плазменных инфекций у пациентов с нарушением репродуктивной функции и воспалительными заболеваниями мочеполовой системы с использованием метода ПЦР.

Материалы и методы

Комплексное обследование на наличие хламидийно-мико(уреа)плазменной инфекции проведено у 254 пациентов (126 мужчин и 128 женщин) с нарушением репродуктивной функции и воспалительными процессами мочеполового канала. Возраст больных — от 20 до 35 лет. Исследования проводили в отделении ДНК-технологии лаборатории Александровской клинической больницы Киева. Забор материала у пациентов производили: у мужчин из мочеиспускательного канала и предстательной железы, у женщин — из мочеиспускательного канала, вагины и цервикального канала. Для исследования использован метод амплификации нуклеиновых кислот, или метод ПЦР с использованием тест-систем Ампли Сенс, разработанных ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ. Анализ продуктов амплификации выполняли с помощью электрофореза в агарозном геле.

Результаты и обсуждение

По данным молекулярно-генетического исследования (ПЦР), в пробах материала, взятого у 254 пациентов, ДНК *Chlamydia trachomatis* была выявлена у 27 (10,6 %) пациентов, ДНК *Mycoplasma hominis* — у 79 (31,1 %), ДНК *Mycoplasma genitalium* — у 23 (9 %) пациентов и ДНК *Ureaplasma urealiticum* — у 162 (63,7 %).

Одна инфекция обнаружена у 76 (29,9 %) больных, микст-инфекции — у 178 (70 %). В большинстве случаев диагностированы уреа(мико)-плазменные инфекции — 115 (64,6 %) положительных результатов: *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* — 53,9 %; *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* — 11,7 %; *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma genitalium* — 3,9 %; *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealiticum* — 6,7 %. Сочетание хламидий, мико(уреа)плазм обнаружили у 42 (23,5 %) пациентов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* составили 5 %; *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* — 5,6 %; *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealiticum* — 12,9 %. Сочетание двух видов возбудителей урогенитальных инфекций выявлено у 157 (88,2 %) пациентов, а трех видов возбудителей — у 21 (11,7 %).

Выводы

Применение диагностического метода амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) при лабораторном обследовании пациентов с воспалитель-

ными процессами мочевого канала позволяет быстро выявлять ряд этиологически значимых патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Лабораторные исследования (метод ПЦР) свидетельствуют, что в 64,6 % случаев воспалительных заболеваний мочевого канала диагностированы условно-патогенные микроорганизмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*), а в 35,4 % — сочетание этих условно-патогенных микроорганизмов с абсолютными патогенами (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*). У 23,3 % обследованных методом ПЦР обнаружена *Mycoplasma genitalium*. Среди возбудителей урогенитального микоплазмоза этот вид микоплазм имеет наиболее сильный патогенный потенциал и влияет на развитие бесплодия, особенно у мужчин.

Анализ результатов лабораторных исследований методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) с целью выявления возбудителей урогенитальных инфекций свидетельствует о его достаточно высокой чувствительности и специфичности. ПЦР на современном этапе является единственным диагностическим методом который позволяет диагностировать *M. genitalium*. Учитывая высокий патогенный потенциал этого вида микоплазм, применение ПЦР при лабораторном обследовании пациентов с воспалительными процессами мочевого канала является важным для своевременной диагностики этого возбудителя и проведения рациональной специфической терапии.

Список литературы

1. Владимиров Н.Н., Петров С.С., Третьякова А.Н., Владимирова Е.Л. Клинико-лабораторная диагностика половых инфекций // Дерматология та венерологія.— 2007.— № 1.— С. 59—60.
2. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем.— М.: Бином, 2007.— 320 с.
3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные заболевания гениталий: Руководство для врача.— М.: Авицена, Юнити, 1995.— 317 с.
4. Мавров И.И. Половые болезни: Руководство для врачей, студентов и интернов.— Х.: Факт, 2003.— 784 с.
5. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем, и эндоцервикс.— М.: Медицина, 2002.— 176 с.
6. Стрельников А.П., Гольцов С.В., Бушин Е.В., Ермакова А.В. Хламидийная инфекция урогенитального тракта: Учебное пособие для студентов медвузов.— М.: Медицинская книга, 2005.— 152 с.
7. Schwartz M.A., Hooton T.M. Etiology of nongonococcal non-chlamydial urethritis // Dermatol. Clinic.— 1998.— N 16.— P. 727—733.

О.П. Шевченко, О.Ю. Мацас, О.І. Мулькіна, О.М. Слободянюк

Метод ампліфікації нуклеїнових кислот у лабораторній діагностиці урогенітальних микст-інфекцій

Наведено дані лабораторної діагностики збудників урогенітальних інфекцій методом ампліфікації нуклеїнових кислот у пацієнтів із запальними процесами сечостатевого каналу. Доведено потребу комплексного лабораторного обстеження на наявність умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів з використанням методу ампліфікації нуклеїнових кислот (полімеразна ланцюгова реакція).

E.P. Shevchenko, E.Y. Matsas, E.I. Moulkina, O.N. Slobodianiuk

An amplification of nucleic acids method in laboratory diagnostics of urogenital mixed infections

Data of the laboratory diagnostics of causative agents of urogenital infections by nucleic acids amplification method among patients suffering from inflammation of the urogenital tract is presented in the article. It proves the necessity of comprehensive laboratory examination of appropriate patients in the presence of both opportunistic and pathogenic microorganisms involving the method of nucleic acids amplification (polymerase chain reaction).



В.В. Короленко

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Питання діагностики та лікування генітального герпесу на сучасному етапі

Ключові слова

Генітальний герпес, діагностика, лікування, ацикловір, валацикловір, фамцикловір.

Герпес (від грецького $\xi\rho\eta\eta\varsigma$ — той, що повзе) — захворювання людини, спричинені вірусами герпесу. Вони дуже поширені в природі. Можуть і безсимптомно персистувати, і спричинювати захворювання в людини та різних видів диких і свійських тварин (кішок, собак, коней, корів, курей, риб).

Відомо близько 200 герпесвірусів, але тільки 8 із них спричинюють захворювання в людини (таблиця). Герпетичні віруси політропні, тобто здатні уражувати всі органи й системи людини залежно від характеру порушень імунної відповіді.

Герпес — найпоширеніша вірусна інфекція. Встановлено, що 95 % населення Землі має її латентну форму. Лише у 5 % інфікованих є типові симптоми хвороби, в інших перебіг герпесу без клінічних виявів або атиповий. Проте саме ці 90 % і становлять головну епідеміологічну небезпеку з погляду поширення інфекції, адже здебільшого є її джерелом. Поширеність генітального герпесу (ГГ) також значна. На початку сімдесятих років минулого століття в США та країнах Європи спостерігався високий рівень захворюваності на ГГ, і до вісімдесятих років показник сягнув у Англії і Франції 80 випадків на 100 тис. населення, а в США — 178 [3, 21, 32, 33]. Так, у 1999 році у світі було зареєстровано 86 млн хворих на ГГ (ІФМН, 1999). Порівняно з вісімдесятими роками до кінця ХХ століття кількість зареєстрованих випадків ГГ зросла в США на 13–40 %, у країнах Європи — на 7–16 %. Найбільша захворюваність була в Африці — 3,0–40 % [34].

Оскільки у 20–30 % пацієнтів ГГ протягом перших 2–3 років розвивається рецидив, загальна кількість таких хворих постійно зростає, тому визначити справжню цифру неможливо [2, 5, 10, 29,

31, 43]. Головні причини поширення збудника ГГ та зростання рівня захворюваності [11, 13, 15, 35]:

- велика кількість статевих партнерів, ігнорування принципів безпечного сексу, ранній початок статевого життя, зростання кількості гомосексуальних зв'язків;
- безсимптомний перебіг ГГ, відсутність контролю за передачею вірусу;
- відсутність обліку захворюваності на ГГ та аналізу епідемічної ситуації, що створює ілюзію, буцімто проблеми герпесу немає;
- відсутність інтегрованого підходу до тактики ведення хворих, розосереджених у фахівців різного профілю;
- відсутність стандартів діагностики, систем психосоціальної реабілітації, консультування, профілактики.

ГГ можуть спричинювати віруси простого герпесу 2-го (ВПГ-2) і 1-го (ВПГ-1) типів. Хворобу реєструють в усіх популяційних групах, причому найвища захворюваність у вікових групах 20–29 і 35–40 років [14, 20, 33]. Штами одного антигенного типу можуть відрізнятися імуногенністю, вірулентністю, стійкістю до впливу різних фізичних і хімічних чинників, що загалом визначає особливості клінічних виявів хвороби.

Раніше вважали, що штами ВПГ-1 частіше вдається виділити у випадках ураження шкіри обличчя, верхніх кінцівок, а штами ВПГ-2 — при генітальній локалізації вогнищ, хоча прямого зв'язку між антигенною специфічністю й локалізацією вогнища не виявлено. На сьогодні з'ясовано, що ГГ, спричинений ВПГ-1, виявляють частіше [32, 35]. У Великій Британії, наприклад, підраховано, що у 50 % випадків первинний ГГ зумовлений ВПГ-1. Генітальна інфекція, виклика-

Таблиця. Герпесвіруси, патогенні для людини

Тип герпесвірусу людини	Вид вірусу	Підродина вірусів	Рід вірусів	Хвороба
Тип 1 (Human Herpesvirus-1, HHV-1)	Вірус простого герпесу типу 1 (Herpes simplex virus-1, HSV-1)	Альфа-герпесвіруси	Симплексовіруси (Simplexvirus)	Оральний і генітальний герпес, частіше оральний, (герпетичний стоматит, губний герпес)
Тип 2 (HHV-2)	Вірус простого герпесу типу 2 (Herpes simplex virus-2, HSV-2)	Альфа-герпесвіруси	Симплексовіруси (Simplexvirus)	Оральний і генітальний герпес, частіше генітальний
Тип 3 (HHV-3)	Варицелла-зостер вірус (Varicella-zoster virus, VZV)	Альфа-герпесвіруси	Варицелловіруси (Varicellovirus)	Вітряна віспа (varicella), оперізувальний лишай (zoster)
Тип 4 (HHV-4)	Вірус Епштейна – Барр (Epstein-Barr virus, EBV)	Гамма-герпесвіруси	Лімфокриптовіруси (Lymphocryptovirus)	Інфекційний мононуклеоз, лімфома Беркітта, лімфоми ЦНС у хворих з імунодефіцитним синдромом, пост-трансплантатний лімфопроліферативний синдром (post-transplant lymphoproliferative syndrome, PTLD), назофарингеальна карцинома
Тип 5 (HHV-5)	Цитомегаловірус (Cytomegalovirus, CMV)	Бета-герпесвіруси	Цитомегаловіруси (Cytomegalovirus)	Інфекційний мононуклеоз, ретиніт, гепатит
Тип 6 (HHV-6)	Розеоловірус	Бета-герпесвіруси	Розеоловіруси (Roseolovirus)	Шоста герпетична хвороба – дитяча розеола (roseola infantum)
Тип 7 (HHV-6)	Розеоловірус	Бета-герпесвіруси	Розеоловіруси (Roseolovirus)	Раптова екзантема, подібна до шостої герпетичної хвороби. Можливо, синдром хронічної втоми
Тип 8 (HHV-8)	Герпесвірус, асоційований із саркомою Капоші (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)	Гамма-герпесвіруси	Радиновіруси (Rhadinovirus)	Саркома Капоші, первинна лімфома серозних порожнин, деякі різновиди хвороби Кастельмана

на ВПГ-1, рецидивує значно рідше, ніж спричинена ВПГ-2, що становить 95 % пацієнтів з рецидивуючим генітальним герпесом (РГГ).

Співвідношення особливостей вірусів обох типів при ГГ має не лише вікову, географічну, а й соціально-економічну варіабельність: ВПГ-1 частіше виявляють у жінок, що страждають від РГГ у віці 16–20 років (55 %), серед пацієнтів низького соціально-економічного статусу ВПГ-1 при РГГ реєструють у 10 % випадків, серед людей середніх соціальних прошарків – у 50 % [34].

Для США й розвинених країн Європи найбільш характерна типова форма РГГ, у той час як для країн, що розвиваються, – атиповий або безсимптомний перебіг інфекції. Пояснюється це тим, що антитіла до ВПГ-2 у білого населення виявляються значно рідше, ніж в осіб негроїдної раси, тому в останніх хвороба частіше має атиповий перебіг [20]. У зв'язку з цим вони не звертаються до спеціалізованих закладів, тож є дже-

релом поширення інфекції. Тільки в 20 % інфікованих ВПГ діагностовано симптоматичний ГГ, 60 % – нерозпізнаний симптоматичний герпес (атипову форму) і 20 % – безсимптомний герпес [36, 46]. Встановлено також можливість безсимптомного виділення вірусу в чоловіків і жінок. Крім ризику передачі інфекції статевому партнерові, жінки з безсимптомним герпесом є джерелом неонатальної інфекції.

Патогенез герпетичної інфекції

Основними ланками патогенезу герпетичної інфекції є:

- інфікування сенсорних гангліїв вегетативної нервової системи й довічна персистенція ВПГ;
- тропізм ВПГ до епітеліальних і нервових клітин, що зумовлює поліморфізм клінічних виявів герпетичної інфекції.

Вірус починає розмножуватися в місці інюкуляції (вхідні ворота інфекції) – червона облямів-

ка губ, слизові оболонки порожнини рота, статевих органів, кон'юнктива, де з'являються типові пухирцеві висипання, — та проникає у кров'яне русло й лімфатичну систему.

На ранніх етапах герпетичної інфекції вірусні частки проникають у нервові закінчення шкіри й слизової оболонки, рухаються доцентрово по аксоплазмі, досягають периферичних, а потім сегментарних і регіонарних чутливих гангліїв центральної нервової системи, де ВПГ довічно зберігається в латентному стані в нервових клітинах.

Інфікування сенсорних гангліїв — один з важливих етапів патогенезу герпетичної інфекції. При герпесі обличчя — це чутливі ганглії трійчастого нерва, при герпесі статевих органів — ганглії попереково-крижового відділу хребта, що слугують резервуаром вірусу для його передачі статевим шляхом. Поширення ВПГ у відцентровому напрямку під час рецидиву визначає анатомічна сталість вогнищ ураження [2, 14, 12, 15].

За певних умов ВПГ розмножується у Т- і В-лімфоцитах хворого [5, 6, 18]. Останнім часом встановлено, що ВПГ персистує і в епідермоцитах шкіри, епітелії слизових оболонок і секретах. Вірусемія — обов'язковий етап як первинної, так і рецидивуючої інфекції. Різноманітність клінічних виявів герпесу пояснюється тим, що проникнення вірусу не завжди спричинює місцеву вогнищеву реакцію [16, 19].

На думку більшості дослідників, основу різних клінічних виявів інфекції становлять особливості місцевого й загального імунітету. Тяжкість перебігу первинного епізоду й характер імунної відповіді впливають на наступну частоту рецидивів, що, як правило, виникають у хворих з високим титром антитіл до ВПГ-2 [36].

У більшості випадків типова клінічна картина ГГ дає змогу встановити діагноз без застосування додаткових лабораторних методів дослідження. У клініці нерідко доводиться проводити диференційну діагностику між виявами ГГ та іншими захворюваннями вірусної й невірусної етіології: м'яким шанкером, первинним і вторинним сифілісом, коростою, травмуванням статевих органів, контактним дерматитом, стрептококовим імпетиго, пухирчаткою, пемфігоїдом, доброякісною сімейною хронічною пухирчаткою Хейлі — Хейлі, хворобами Дар'є, Бехчета, Крона [11]. У таких ситуаціях потрібна лабораторна діагностика.

Діагностика ВПГ-інфекції

У практичній діяльності найдоступнішими методами діагностики є [5]:

- молекулярно-біологічні — детекція вірусного генома методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР);

- імуноморфологічні — виявлення антигену ВПГ за допомогою прямої і непрямой імунофлуоресценції (ПІФ і НІФ);

- серологічні — виявлення специфічних антитіл до ВПГ (IgA, IgM, IgG) і антигену методом імуноферментного аналізу (ІФА);

- вірусологічні — виділення вірусу в культуру тканини з клінічного матеріалу і його ідентифікація;

- цитологічні.

Для встановлення діагнозу ГГ потрібно використовувати матеріал, взятий безпосередньо зі статевого каналу (зшкребки епітелію сечівника, цервікального каналу, слиз, мазки-відбитки). Безпосереднє виявлення антигену в клінічному зразку вказує на активну реплікацію вірусів і є методом, що конкурує за надійністю з виділенням вірусу в культурі тканин. Антитіла до ВПГ-2 у крові не дають вірогідних підстав для підтвердження у хворого ГГ, тому що багато використуваних серологічних наборів, зокрема комерційних пропозицій, не здатні точно розрізняти антитіла до ВПГ-1 і ВПГ-2 через високий (70 %) рівень антигенної спорідненості двох типів [3, 32]. Остаточні тести на визначення антитіл до ВПГ-2 повинні ґрунтуватися на детекції ВПГ-2 типоспецифічного поверхневого антигену — глікопротеїну g1 -gG2. Чутливість і специфічність серологічних тестів на його основі під час дослідження крові становлять 95—99 і 100 % відповідно [19]. Дотепер метод типоспецифічної серології використовують переважно з науковою метою і не застосовують широко в клініко-лабораторній практиці. Чутливість більшості відомих ІФА тест-систем для виявлення ВПГ-інфекції варіює в межах 48—98,7 % і залежить від досліджуваного матеріалу. Перехресні антигенні зв'язки між штамми, що належать до ВПГ-1 і ВПГ-2, та іншими типами герпесвірусів, вимагають певної обачності в інтерпретації результатів лабораторних досліджень. У цій групі є ще один метод — так званий western blot analysis: тестування за допомогою твердофазного імунологічного аналізу електрофоретично поділених білків або поліпептидів. Метод високоточний і дає змогу диференціювати антитіла до ВПГ-1 і ВПГ-2.

До молекулярно-біологічних методів належить один із найперспективніших сучасних методів лабораторної діагностики — ПЦР, що виявляє поодинокі копії вірусної ДНК у клітинах, біологічних рідинах (кров, слина, матеріал, узятий із сечівника або цервікального каналу) та біоптатах.

Лікування генітального герпесу

Жоден з відомих противірусних хіміопрепаратів не здатний елімінувати ВПГ із організму. Однак є

лікарські засоби, які за умови регулярного вживання здатні ефективно пригнічувати клінічні вияви хвороби (тобто підвищувати якість життя хворого). Американський фармаколог Gertrude B. Elion здобула Нобелівську премію 1988 року в галузі медицини за відкриття першого такого препарату — ацикловіру із групи ациклических нуклеозидів, з якими пов'язують найбільш реальні перспективи контролю за перебігом герпесвірусних інфекцій. Ці препарати здатні не тільки купувати гострі симптоми хвороби, а й запобігати рецидивам інфекції, зменшуючи їхню частоту й тяжкість клінічного перебігу, унеможливити передачу вірусу статевим партнерам, що загалом поліпшує якість життя пацієнтів із РГГ [3, 4, 34].

У клінічній практиці ацикловір зарекомендував себе як безпечний препарат, однак його низькі біодоступність (10–20 %) і комплаєнтність спонукали до розроблення препаратів II покоління — валацикловіру й фамцикловіру [30]. Вони є ациклическими аналогами гуанозину й проникають переважно в інфіковані вірусами клітини.

Валацикловір (1-валіловий ефір ацикловіру) під дією гідролази в печінці й кишечнику швидко й майже повністю перетворюється на ацикловір. У разі його перорального застосування біодоступність в 3–5 разів більша, ніж ацикловіру [38, 43].

Фамцикловір — це пероральна форма пенцикловіру.

Профілі безпечності валацикловіру й фамцикловіру аналогічні ацикловіру. Менш часте дозування забезпечує високу комплаєнтність. Водночас порівняльне дослідження валацикловіру й фамцикловіру при РГГ показало більшу ефективність валацикловіру — рецидиви траплялися рідше й були менше вираженими [48].

Відповідно до «Європейських стандартів діагностики й лікування генітальної герпетичної інфекції» для призначення антивірусних препаратів у разі першого клінічного епізоду генітально герпесу досить лише підозри на герпетичну інфекцію на підставі клінічної картини. Хворим призначають 5-денні схеми лікування: або ацикловір по 200 мг 5 разів на добу, або фамцикловір по 250 мг 3 рази на добу, або валацикловір по 500 мг 2 рази на добу. Препарат обирає лікар з урахуванням його ефективності, вартості лікування й ступеня ймовірності того, що пацієнт дотримуватиме призначеного режиму терапії (комплаєнс). Оптимальне співвідношення в цьому сенсі належить валацикловіру.

Противірусну терапію потрібно призначати в усіх випадках установлення діагнозу ГГ. Її метою є зменшення виразності симптомів хвороби, запобігання ускладненням і рецидивам [6, 24].

Існують такі підходи до противірусної терапії:

- лікування первинного епізоду ГГ;
- епізодична противірусна терапія (для купірування рецидивів);
- профілактична (превентивна або супресивна) терапія (безперервне лікування протягом певного часу для запобігання рецидивам).

Статеві партнери пацієнтів з герпетичною інфекцією статевих органів підлягають активному виявленню. Їх потрібно лікувати в разі клінічних виявів герпесу. Рекомендують утримуватися від статевого життя або використовувати презервативи під час загострень.

Лікування первинного епізоду ГГ проводять за допомогою ацикловіру, фамцикловіру або валацикловіру.

При первинному епізоді ГГ призначають ацикловір по 400 мг 3 рази на добу або по 200 мг усередину 5 разів на добу протягом 7–10 днів (у США) чи 5 днів (у Європі). Скорочується тривалість виділення вірусу й клінічних виявів хвороби [17]. Крім того, ацикловір, можливо, впливає на перебіг неврологічних ускладнень, зокрема асептичного менінгіту і затримки сечі.

У тяжких випадках, що супроводжуються неврологічними ускладненнями, ацикловір вводять внутрішньовенно по 5–10 мг/кг 3 рази на добу [27]. Порівняльне дослідження застосування високої пероральної дози ацикловіру (4 г/добу) і стандартної (1 г/добу) при першому епізоді генітальної герпетичної інфекції не виявило будь-яких клінічних переваг вищої дози [40].

У США валацикловір схвалений для лікування первинного епізоду ГГ у дозі 1000 мг 2 рази на добу протягом 7–10 днів. У багатоцентровому дослідженні 643 дорослих пацієнтів з первинним епізодом ГГ без інших захворювань, лікували валацикловіром 1000 мг 2 рази на добу або ацикловіром 200 мг 5 разів на добу. Показано, що обидва препарати прискорюють завершення епізоду герпесу й добре переносяться. У Європі, з урахуванням фармакокінетичних властивостей, пацієнтам з першим епізодом ГГ валацикловір призначають у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.

Епізодичне лікування рецидивуючого ГГ полягає в застосуванні ацикловіру, валацикловіру або фамцикловіру під час загострень. У разі рецидивів хвороби ацикловір застосовують усередину по 400 мг 3 рази на добу або 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів. Хоча таке лікування призводить до зменшення тривалості виділення вірусу й виявів симптомів окремих епізодів, інтервал між рецидивами не збільшується. Фамцикловір використовують як засіб епізодичного лікування при РГГ 125 мг усередину 2 рази на добу протягом 5 днів.

У рандомізованому дослідженні з плацебо-контролем, у якому порівнювали ефективність ацикловіру й валацикловіру, було показано, що обидва препарати зменшують виразність і тривалість болючого синдрому [44].

Валацикловір рекомендований для епізодичної терапії при РГГ по 500 мг 2 рази на добу усередину протягом 5 днів. У плацебоконтрольованому дослідженні із залученням більш як 900 пацієнтів валацикловір у разі початку прийому не пізніше ніж через 24 год після появи симптомів зменшував тривалість рецидивів і прискорював загоєння уражень, а також скорочував тривалість виділення вірусу. Небажані явища були такими самими, як і у групі плацебо [43]. Відносно недавно в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні із залученням 800 пацієнтів було доведено, що застосування 500 мг валацикловіру 2 рази на добу протягом 5 днів не виявлено значних відмінностей від 3-денної схеми терапії за терміном загоєння елементів і тривалістю болючого синдрому. Ацикловір та фамцикловір у цьому аспекті не досліджували.

Профілактична (превентивна, супресивна) терапія полягає в застосуванні ацикловіру, фамцикловіру або валацикловіру в тривалому безперервному режимі. Таке лікування особливо актуальне у пацієнтів із частотою загострень від 6 епізодів на рік.

Щоденний прийом 400 мг ацикловіру всередину 2 рази на добу запобігає розвиткові рецидивів ГГ [37].

Валацикловір рекомендують для супресивної терапії в дозі 500 мг усередину 1 раз на добу (для пацієнтів, що мають не більше ніж 10 рецидивів на рік), або 1 г один раз на добу (більш як 10 рецидивів на рік). У порівняльному дослідженні прийому 500 мг валацикловіру один раз на добу і плацебо показано, що 69 % пацієнтів, які приймали 500 мг валацикловіру один раз на добу, не мали рецидивів протягом 16 тиж, тоді як у групі плацебо вони становили лише 9,5 %. Валацикловір запобігає 85 % рецидивів ГГ [38]. У пацієнтів, що мали в анамнезі менше ніж 10 рецидивів на рік, ефективність валацикловіру 500 мг один раз на добу вірогідно відрізнялася від лікування дозою 2 рази на добу. Однак у хворих з більш як 10 рецидивами на рік введення 250 мг валацикловіру 2 рази в добу, 1000 мг валацикловіру один раз на добу або 400 мг ацикловіру 2 рази на добу було ефективнішим порівняно з дозою 500 мг валацикловіру один раз на добу [41].

Пригнічення реплікації вірусу можна тривало підтримувати без яких-небудь істотних небажаних явищ у хворих. У разі потреби прийом

препарату продовжують до 1 року й більше. У минулому пропонували переривання лікування кожні 12 міс, щоб визначити, чи потрібно продовжувати супресивну терапію. Нині щодо цього питання клініцисти висловлюють суперечливі думки.

Переривання лікування потрібне не всім пацієнтам. Терапію слід обирати з урахуванням способу життя й потреби в пригніченні ВПГ, пов'язаної із впливом фізичних та психосоціальних чинників. Важливим сприятливим ефектом профілактичної терапії є зменшення психологічного дискомфорту пацієнтів [25].

Безсимптомний герпес

Безсимптомне виділення ВПГ відіграє найважливішу роль у передачі інфекції [36]. У численних дослідженнях доведено, що тривала профілактична терапія противірусними препаратами значно зменшує безсимптомне й субклінічне (у продромальний період) виділення вірусу.

Незважаючи на явну користь профілактичної терапії противірусними препаратами у випадках безсимптомного виділення вірусу, довго залишалася недоведеною її здатність знижувати ризик передачі ГГ.

На сьогодні завершено одне з досліджень дискордантних за ВПГ-2 партнерів з метою визначення ефективності профілактичної (супресивної) терапії в запобіганні передачі вірусу. У цьому плацебоконтрольованому дослідженні, до якого було залучено 1484 гетеросексуальних моногамних пар, показано, що застосування валацикловіру 500 мг один раз на добу статистично вірогідно знижує ризик трансмісії ВПГ-2 у гетеросексуальних дискордантних партнерів [28].

Герпес вагітних

Головною причиною герпетичної інфекції немовлят є зараження під час проходження родовими шляхами. Можливе і трансплацентарне зараження, хоча і спостерігається дуже зрідка [2]. У немовлят розрізняють дисеміновану форму хвороби, герпетичне ураження центральної нервової системи та ушкодження шкіри й слизових оболонок. У разі вчасного лікування летальність при цих формах інфекції становить 50; 15 і 0 % відповідно. Майже половина немовлят, що вижили, можуть мати серйозні неврологічні ускладнення у віддалений період [15].

З огляду на значну кількість жінок з латентним герпесом, без епізодів загострення в анамнезі існує високий ризик безсимптомного виділення вірусу під час пологів. Ідентифікація пацієнток, що належать до групи ризику, утрудне-

на. Клінічні дані, наприклад, детальний анамнез генітальних симптомів, також можуть бути малоінформативними. Передача вірусу новонародженим від матерів, у яких перший епізод ГГ виявлено напередодні пологів, відбувається в 20–50 % випадків [15]. Частота його передачі від матерів з повторюваними епізодами значно нижча (приблизно 4 %) [23]. Та оскільки більшість активних епізодів є рецидивами, істотна частка загального ризику пов'язана саме з ними. Для запобігання інфікуванню немовлят було рекомендовано кесарів розтин у разі розвитку епізоду ГГ незадовго до або під час пологів. Однак це не може повністю унеможливити зараження дитини. В жінок з РГГ для запобігання загостренню під час пологів припустиме застосування за 4 тиж до передбачуваного строку пологів супресивної терапії ацикловіром по 400 мг 2 рази на добу, однак ефективності такого підходу остаточно не доведено.

Висновки

У зв'язку з надзвичайно високим поширенням герпетичної інфекції серед населення всієї земної кулі й значною питомою вагою цих уражень проблема ГГ є актуальною як для чоловіків, так і для жінок.

«Європейські стандарти діагностики й лікування хворих з генітальною герпетичною інфекцією» також мають недоліки з огляду на нові дані, зокрема стосовно вибору підходу до лікування пацієнтів з рецидивуючим генітальним герпесом, а також фармакологічної профілактики інфікування статевого партнера.

Глобальність проблеми герпетичної інфекції, зокрема й генітального герпесу, змушує шукати нові шляхи її розв'язання, поліпшення якості життя мільйонів пацієнтів, що страждають від цієї хвороби. Потрібне постійне оновлення доступної кожному лікареві бази доказової інформації з діагностики, терапії і профілактики найпоширенішої вірусної інфекції на Землі.

Статтю опубліковано за підтримки
ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»

VLRX/01/UA/26.02.2010/3216

Список літератури

1. Аковбян В.А., Борисенко К.К. Современная терапия болезней, передаваемых половым путем / Мат. VII Рос. съезда дерматологов и венерологов.— Казань, 1995.— С. 126.
2. Анохин В.А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций // Казан. мед. журн.— 1999.— № 2.— С. 127–129.
3. Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Полеско К.В. Герпетическая инфекция: патогенетическое обоснование терапии / Мат. конф., посвященной 60-летию кафедры кожных болезней МГСМУ.— М., 1999.— С. 87–88.
4. Владимирова Е.В. Эффективность фамцикловира в лечении рецидивирующего генитального герпеса: Автореф. дис...канд. мед. наук.— М., 1998.— 17 с.
5. Губанова Е.И., Масюкова С.А., Яцуха М.В. Результаты анонимного анкетирования больных рецидивирующим генитальным герпесом // Акт. пробл. дерматол. и венерол.— 2000.— № 2.— С. 126.
6. Гусейнова З.К., Алиева П.М., Егорова Н.Б. Вакцина ВП-4 в лечении больных герпесом. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ.— М., 1998.— С. 155–157.
7. Дубенский В.В. Гематологические и иммунологические показатели при остром и хроническом генитальном герпесе // Акт. пробл. дерматол. и венерол.— 2000.— № 2.— С. 44.
8. Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В. и др. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза.— СПб, 1997.— 150 с.
9. Кицак В.Я. Успехи молекулярной биологии герпесвирусов и перспективы решения прикладных задач диагностики, терапии, эпидемиологии и профилактики герпесвирусных инфекций // Акт. вопр. эпидемиол. инф. болезней.— 1997.— № 2.— С. 294–298.
10. Климова Р.Р., Масалова О.В., Атанадзе С.Н., Куц А.А. Моноклональные антитела в диагностике инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса // Журн. микробиол.— 1999.— № 5.— С. 99–103.
11. Климова Р.Р., Масалова О.В., Семенова Т.Б. и др. Детекция антигена вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов при помощи моноклональных антител в клинических образцах // Журн. микробиол.— 1999.— № 6.— С. 76–80.
12. Кубанова А.А., Масюкова С.А., Федоров С.М. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности фамцикловира при рецидивирующем генитальном герпесе / Мат. научно-практ. конф., посвященной 75-летию ЦКВИ.— М., 1996.— С. 55–56.
13. Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Ворошилова Г.П. О роли вируса герпеса в патогенезе церебральных повреждений и висцеральных нарушений и новорожденных // Акуш. и гинекол.— 1990.— № 1.— С. 24.
14. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузюкова Т.В. Сравнительная характеристика фамцикловира, валацикловира и ацикловира в терапии рецидивирующего генитального герпеса. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ.— М., 2000.— С. 35.
15. Масюкова С.А., Владимирова Е.В., Покровская С.Б. Противовирусная терапия при генитальном герпесе // РМЖ.— 2000.— № 15.— С. 654–655.
16. Тихонова Л.И. О состоянии заболеваемости болезнями, передаваемыми половым путем, и мерах по их предупреждению в России // ЗППП.— 1997.— № 4.— С. 22–26.
17. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология.— 2000.— № 1.— С. 61–64.
18. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакол. Терапия.— 1998.— № 1.— С. 72–76.
19. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Новый мед. журн.— 1997.— № 2.— С. 2–6.
20. Яцуха М.В., Бобкова И.Н., Рыбакова Е.Ю., Новикова А.Г. Динамика заболеваемости вирусными ангенитальными инфекциями в 1993–1998 годах // Акт. пробл. дерматол. и венерол.— 2000.— № 2.— С. 124.
21. Benedetti J., Corey L., Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection // Ann. Intern. Med.— 1994.— Vol. 121.— P. 847–854.

22. Bodsworth N.J., Crooks R.J., Berell S. et al. Valaciclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind trial // *Genitourin. Med.*— 1997.— Vol. 73.— P. 110–160.
23. Brown Z.A., Selke S., Zeh J. et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 509–515.
24. Bryson Y.J., Dillon M., Lovett M. et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized double-blind controlled trial in normal subjects // *N. Engl. J. Med.*— 1983.— Vol. 308.— P. 916–921.
25. Carney O., Ross E., Ikkos G. et al. The effect of suppressive acyclovir on the psychological morbidity associated with recurrent genital herpes // *Genitourin. Med.*— 1993.— Vol. 69.— P. 457–459.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002 // *MMWR.*— 2002.— Vol. 51 (No RR-6).
27. Corey L., Fife K., Benedetti J.K. et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes // *Ann. Intern. Med.*— 1983.— Vol. 98.— P. 914–921.
28. Corey L., Tyring S., Beutner K. et al. Once daily valaciclovir reduces transmission of genital herpes. Proceedings of the 42nd ICAAC. Sep 27–30, 2002. San-Diego, USA. Abstract LB-3.
29. Earnshaw D.L., Bacon T.H., Darlison S.J. et al. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type-1 (HSV-1) HSV-2 and varicella-Zoster virus // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1992.— Vol. 36.— P. 2747–2757.
30. Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A. et al. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9- (2-hydroxyethoxymethyl) guanine // *Proc. N. Acad. Sci USA.*— 1977.— Vol. 74.— P. 5716–5720.
31. Fife K.H., Barabarash R.A., Rudolph T. et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first episode genital herpes infection: results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial // *Sex. Transm. Dis.*— 1997.— Vol. 24.— P. 481–486.
32. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States. 1976 to 1994 // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 1105–1111.
33. Johnson R.E., Nahmias A.J., Magder L.S. et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States // *N. Engl. J. Med.*— 1989.— Vol. 321.— P. 7–12.
34. Leung D.T., Sacks S.L. Current recommendation for the treatment of Genital Herpes // *Drugs.*— 2000.— Vol. 60.— P. 1329–1352.
35. Men G.J., Benedetti J., Ashley R. et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes // *Ann. Intern. Med.*— 1992.— Vol. 116.— P. 197–202.
36. Mertz G.J., Schmidt D., Jourden J.L. et al. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts // *Sex. Transm. Dis.*— 1985.— Vol. 12.— P. 33–39.
37. Mertz G.J., Eron L., Goldberg L. et al. Prolonged continuous versus intermittent oral acyclovir treatment in normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection // *Am. J. Med.*— 1988.— Vol. 85.— P. 14–19.
38. Patel R., Bodsworth N.J., Woolley I. et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo-controlled study of once-daily therapy // *Genitourin. Med.*— 1997.— Vol. 73.— P. 105–109.
39. Patel R., Barton S.E., Brown D. et al. European guidelines for the management of genital herpes // *Int. J. STD/AIDS.*— 2001.— Vol. 12 (suppl. 3)— P. 34–39.
40. Perrin L., Hirschel B. Combination therapy in primary HIV infection // *Antiviral Res.*— 1996.— Vol. 29.— P. 87–89.
41. Reitano M., Tyring S., Lang W. et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study // *J. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 178.— P. 603–610.
42. Sacks S.L., Hughes A., Rennie B. et al. Famciclovir for suppression of asymptomatic and symptomatic recurrent genital herpes shedding: a randomized, double-blind, double dummy, parallel group, placebo-controlled trial (abstract no. H-73]. The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1997.— Sep. 28 — Oct. 1.— Toronto.
43. Spruance S.L., Tyring S.K., DeGregorio B. et al. A large scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis // *Arch. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 156.— P. 729–735.
44. Tyring S.K., Douglas J.M., Corey L. et al. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valaciclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections // *Arch. Dermatol.*— 1998.— Vol. 134.— P. 185–191.
45. Vere Hodge R.A. Famciclovir and penciclovir: the mode of action of Famciclovir including its conversion to penciclovir // *Antiviral Chemother.*— 1993.— Vol. 4.— P. 64–67.
46. Wald A., Warren T., Hu H. et al. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 in the genital tract with valaciclovir [abstract no. H-82]. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1998 Sep. 24–27.— San Diego (CA).
47. Wald A., Benedetti J., Davis G. et al. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high- and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1994.— Vol. 38.— P. 174–176.
48. Wald A., Selke S. et al. Comparative Efficacy of Famciclovir and Valacyclovir for Suppression of Recurrent Genital Herpes and Viral Shedding // *Sex. Transm. Dis.*— 2006.— Vol. 33, N 9.— P. 529–533.

В.В. Короленко

Вопросы диагностики и лечения генитального герпеса на современном этапе

Глобальность проблемы герпетической инфекции, в частности генитального герпеса, вынуждает искать новые пути ее решения, улучшения качества жизни миллионов пациентов, которые страдают этой болезнью.

V.V. Korolenko

Questions of diagnostic and treatment of the genital herpes nowadays

Globality of the herpes infection's problem, particularly herpes genitalis oblige to look for a new ways of it's solution and improving quality of patient's life.



О.Ю. Туркевич

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Деякі питання етіопатогенетичного обґрунтування комплексного лікування бактеріального вагінозу

Ключові слова

Бактеріальний вагіноз, трихомоноз, рН, біоценоз, інтерферон- α , HSV, HPV.

За даними ВООЗ, найчастішими збудниками урогенітальних інфекцій є *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans* [7, 12]. У вітчизняній та зарубіжній літературі наведено доволі суперечливі дані щодо поширення урогенітальних інфекцій [2, 13, 15]. Крім того, залишаються не до кінця з'ясованими питання етіопатогенезу і клінічної картини вірусної та бактеріальної асоціацій.

Бактеріальний вагіноз і трихомоноз залишаються однією з найдискутабельніших проблем серед спеціалістів, що вивчають захворювання, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Одні вважають, що урогенітальний трихомоноз є однією з головних причин формування хронічного запалення сечостатевого каналу [7, 12, 13, 15], інші ж схильні розцінювати *Trichomonas vaginalis* як сапрофітну флору. Бактеріальний вагіноз — найчастіша причина патологічних виділень — може з'явитися у жінки в будь-який період життя та бути як пов'язаним зі статевим життям, так і ні, хоча сексуальні партнери не інфікуються. Об'єктивно бактеріальний вагіноз не є захворюванням, що передається статевим шляхом, його доцільніше розглядати як дисбіоз піхви.

На думку більшості профільних фахівців, нині методологічний підхід до лікування бактеріального вагінозу та сечостатевого трихомонозу має бути спрямований на раціональне застосування і комбінованої системної, і місцевої етіотропної та патогенетично обґрунтованої терапії. Це пояснюється тим, що в разі запалення сечостатевого каналу інфекційної етіології, зокрема й трихомонадної, змінюються фізичні та хімічні

характеристики піхвового середовища (рН, температура, гідратація, кисневий потенціал, рівень гормонів), що істотно впливає на кількісний та якісний склад піхвової мікрофлори. Крім того, інфекція порушує її фізіологічний склад, що створює сприятливі умови для розмноження патогенних мікроорганізмів. Тому тактика лікування хворих з урогенітальними інфекціями насамперед повинна бути спрямована на ерадикацію не тільки специфічних збудників, а й різноманітної супутньої патогенної мікрофлори, що запобігатиме ускладненням і рецидивам. Терапія при бактеріальному вагінозі повинна передбачати відновлення нормальної вагінальної мікрофлори та фізіологічне функціонування органів і тканин сечостатевого каналу.

За статистичними даними останніх років, показники захворюваності на бактеріальний вагіноз та сечостатевий трихомоноз в Україні стабільно високі [1, 4, 6, 12, 14].

Можливість поглинання трихомонадами низки патогенних мікроорганізмів (танк-ефект), зокрема хламідій, гонококів та інших, значно утруднює виявлення цих інфекційних агентів [1, 2, 4].

Патологічні виділення з піхви є однією з головних причин звернення жінок до лікаря. Під час обстеження у таких пацієнток часто виявляють ЗПСШ, і в цих випадках тактика лікаря чітко визначена відповідними рекомендаціями. Значно складніша ситуація з пацієнтками, що скаржаться на виділення з піхви, при яких відсутній безумовний патогенний мікроорганізм, а також гриби роду *Candida*. Класичним прикла-

дом таких станів і причиною патологічних виділень з піхви є порушення нормального мікробного складу вагінального вмісту — бактеріальний вагіноз (БВ). БВ виявляють, за різними даними, в 4,9—36 % пацієнток з виділеннями, зокрема і в 20—25 % вагітних (Європейські рекомендації щодо ЗПСШ, 2004). У структурі захворювань репродуктивної системи БВ реєструють у 40—60 % випадків. Етіологічних агентів, що призводять до розвитку БВ, до кінця не вивчено, однак беззаперечною є полімікробна етіологія цього стану. БВ, особливо якщо він тривалий, підвищує ризик розвитку запальних захворювань органів малого таза, створює серйозні проблеми після гінекологічних оперативних втручань. Крім того, БВ може стати причиною ускладнень вагітності й пологів (невиношування вагітності й передчасні пологи). Описано випадки, коли БВ призводив до розвитку хоріоамніоніту, післяродового ендометриту, внутрішньоутробного інфікування плоду, перитоніту. БВ є чинником ризику зараження ЗПСШ і ВІЛ-інфекцією.

Важливим фактором, який також сприяє поширенню трихомонозу, є зниження чутливості трихомонад до низки етіотропних препаратів. Протягом останніх 30 років чутливість трихомонад до етіотропних препаратів загальної дії — похідних нітроїмідазолу (метронідазол, тинідазол, орнідазол) зменшилася в десятки разів [6, 7, 10, 17]. Однією з важливих причин рецидивів уrogenітальної інфекції 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 при бактеріальному вагінозі має забезпечувати повне етіологічне вилікування та запобігати ускладненням і рецидивам хвороби. Підвищення ефективності терапії потребує розроблення нових, удосконалених методів, зокрема шляхом комплексного застосування препаратів системної та місцевої дії.

Більшість методів діагностики цих хвороб не відповідає повною мірою вимогам сучасної медицини. Зокрема, це пов'язано з біологічними особливостями деяких збудників, що обмежує застосування комплексу бактеріологічних і імунологічних методів та змушує дослідників створювати нові, значно ефективніші діагностичні методи.

Важливими питаннями, що потребують поглибленого вивчення, є стан піхвового середовища і склад піхвової мікрофлори, а також дослідження комплексу чинників, які впливають на ви-

никнення бактеріального вагінозу та формування колонізаційної резистентності піхви при розвитку запального процесу трихомонадної етіології [1, 2, 9].

На думку більшості авторів у розвитку рецидивів уrogenітальної інфекції надзвичайно важливе значення мають насамперед складні взаємозв'язки і взаємовплив макро- та мікроорганізму [2, 4, 6, 10]. Особливості структури мікроорганізмів, метаболічних процесів, форм паразитування визначають їхню реактогенність, призводячи до недостатньої імунологічної відповіді з боку макроорганізму і розвитку різних видів мімікрії з тривалим інфікуванням організму, сприяючи хронізації процесу з проліферативними і прогресуючими деструктивними явищами та дисплазією епітелію, лікування яких тільки системними препаратами не дає очікуваних результатів [4].

Разом з тим останнім часом унаслідок мінливості біологічних особливостей збудника та імунологічної реактивності організму людини типова клінічна картина захворювань, що передаються статевим шляхом, у деяких випадках зазнала змін (патоморфоз), і це суттєво ускладнює своєчасну та достовірну діагностику, а також методологічні підходи до тактики лікування змішаних уrogenітальних інфекцій [1, 3, 4, 5, 7, 14—17].

Таким чином, це визначає потребу в подальшому вивченні особливостей патогенезу і клінічного перебігу бактеріального вагінозу та мікст-трихомонадної інфекції у жінок, а також розробленні нових, удосконалених алгоритмів та методів діагностики і патогенетично-обґрунтованих схем лікування.

Розвиток і характер перебігу різних запальних процесів значною мірою визначається станом реактивності організму. Інвазія інфекційного агента у внутрішнє середовище організму також активізує захисні та адаптаційні реакції.

В умовах високих значень рН виникають сприятливі умови для колонізації сечостатевої системи патогенними мікроорганізмами, а також загострення вірусної інфекції прихованого перебігу. Змішані інфекції або інфекції, що розвинулися на тлі вираженого дисбалансу складу мікроценозу піхви, спостерігаються в 20—30 % випадків клінічно виражених інфекцій піхви.

БВ негативно позначається на якості життя жінок. Показано, що за тривалих і рясних виділень з піхви у пацієнток можливий розвиток психосоматичних порушень, у 1/3 випадків знижується працездатність, порушуються статеві і репродуктивні функції, погіршується якість життя.

За даними деяких авторів, особливістю БВ є його схильність до рецидивування після лікування, що спостерігають до 50 % випадків.

Класичними методами лабораторного обстеження під час встановлення діагнозу БВ є культуральне дослідження матеріалу, взятого із заднього склепіння піхви, і мікроскопічне дослідження мазка.

Матеріали та методи

Жінкам з вираженими симптомами трихомонозу, з його малосимптомним перебігом виконували такі лабораторні обстеження: мікроскопію (wet-mount, світлова із забарвленням за Романовським — Гімзою, за Грамом, метиленовим синім, Рарапіколау (Папаніколау), імунофлуоресцентна), ІФА-діагностику на наявність IgG (Elisa), ПЛР. Контрольну групу становили 20 здорових жінок. Використано ліцензоване програмне забезпечення для виконання статистичного аналізу, обладнання та реактиви сертифікованої лабораторії УНІЛАБ (Львів). Усіх пацієнтів було поінформовано про те, які саме обстеження їм виконуватимуть і з якою метою, на що отримано добровільну згоду.

Результати та обговорення

Проведено клініко-лабораторне обстеження 120 жінок віком від 17 до 65 років. У 80 (80 %) хворих клінічно і лабораторно (відповідно до критеріїв Амсела) встановлено діагноз бактеріального вагінозу (І група), у решти 20 пацієнток ознак БВ не виявлено, як єдину можливу причину патологічних виділень при культуральному дослідженні виявлено генітальні мікоплазми (*U. urealyticum* та/або *M. hominis*; ІІ група).

Під час обстеження пацієнток зі скаргами на виділення з піхви (n = 100) з використанням мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом, і культуральних методів дослідження ідентифіковано 14 різних умовно-патогенних мікроорганізмів, а в групі контролю (група ІІІ, n = 20) — 7 різних мікроорганізмів. Окремо було виділено ІV групу (n = 20) — пацієнтки, у яких, крім БВ, підтверджено ще й урогенітальний трихомоноз. У хворих на БВ (група І, n = 80) найчастіше ідентифікували мікроорганізм, що часто асоціюється з цією хворобою, — *G. vaginalis* в 55 (68,7 %) випадках. Також у групі І доволі часто виявляли мікроорганізми, що, на нашу думку, теж асоціюються з БВ, — *T. hominis* і *T. tenax* у 52 (64,95 %) випадках. Деяко рідше ідентифікували інші мікроорганізми: *U. urealyticum* у 41 (51,5 %) випадку, *Mobiluncus spp.* — у 30 (37,5 %) та *M. hominis* — у 25 (31,2 %). Простежувалося зростання частоти *Corynebacterium spp.* і *Staphylococcus epidermidis* — у 50 (62,5 %) випадках. Причому в ІІ і ІІІ групах *Corynebacterium spp.* також знаходили: у 15 (75 %) і 11 (55 %) пацієнток відповідно (p > 0,05). Тоді

як *Staphylococcus epidermidis* у ІІ і ІІІ групах виявляли рідше — у 6 (30 %) і 7 (35 %) хворих відповідно (p = 0,004). Лише в І групі *Staphylococcus spp.* ідентифіковано у 8 (10 %) пацієнток. Представника кишкової мікрофлори *E. coli* відносно однаково виявляли в усіх трьох групах (p > 0,05). У ІІ групі, окрім виявлених під час культурального дослідження в 100 % випадків генітальних мікоплазм (*U. urealyticum* і *M. hominis*), зафіксовано достовірно більше випадків виявлення представника кишкової мікрофлори *Enterococcus faecalis* — у 14 (70 %) хворих (p = 0,008 порівняно з групами І і ІІІ). Також вірогідно частіше у групі ІІ порівняно з групою І знаходили *Staphylococcus saprophyticus* — у 6 (30 %) пацієнток (p = 0,001).

У групах ІІ і ІІІ не виявляли мікроорганізмів, характерних для БВ (група І): *G. vaginalis* і *Mobiluncus spp.* Представників нормальної мікрофлори піхви — *Lactobacillus spp.* — ідентифікували з відносно низькою частотою в усіх групах (p > 0,05).

Таким чином, за даними культурального дослідження піхвового вмісту визначено спектр найбільш умовно-патогенних мікроорганізмів, що часто виявляються: для групи І — *G. vaginalis*, *T. hominis*, *T. tenax*, *U. urealyticum*, *Mobiluncus spp.*, *M. hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus spp.*; для групи ІІ — *U. urealyticum*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*; часто ідентифікували в усіх групах *Corynebacterium spp.*, *E. coli*.

Дослідження рН піхвового середовища показало, що у 89 % хворих воно було лужним, а в 11 % — кислим.

Було проведено дослідження первинного тла показників імунного статусу хворих на БВ.

Результати засвідчили зниження відносного і абсолютного вмісту Т-лімфоцитів. Показники В-лімфоцитів статистично вірогідно не змінювалися.

Також вивчено деякі субпопуляції Т-лімфоцитів, що виконують функції Т-хелперів і Т-супресорів.

Проведені дослідження свідчать про зниження відносного і абсолютного вмісту Т-лімфоцитів, що мають супресорно-кілерні властивості й відповідно зниження співвідношення теофілінрезистентних/теофілінчутливих клітин. Ці порушення супроводжуються зменшенням кількості моноцитів, еозинофілів, а також прискоренням ШОЕ.

На сьогодні доведено, що у протиінфекційному захисті, зокрема і при інфекційних ураженнях сечостатевого каналу, певну роль відіграє система імуноглобулінів, яка забезпечує утворення антитіл до антигенів збудників.

Враховуючи здатність IgM до аглютинації і високу комплементзв'язну активність, можна припускати, що імунна відповідь, яка супроводжується зростанням їхнього рівня, є показником імунної недостатності.

За результатами досліджень, вміст IgA у сироватці крові хворих на БВ не був вірогідно підвищеним.

Виявлене підвищення вмісту IgG у сироватці крові хворих є опосередкованим свідченням розвитку алергізації організму.

Також було досліджено показник імуноглобулінів А, М, G у слизовій оболонці шийки матки. Ці імуноглобуліни визначають локальну резистентність до інфекційних агентів.

У більшості хворих спостерігалось вірогідне зниження вмісту IgA у слизовій цервікального каналу порівняно з практично здоровими жінками.

Рівень IgG у слизовій оболонці шийки матки хворих вірогідно збільшувався, а показник вмісту IgM практично не змінювався.

Таким чином, результати показників стану місцевого імунітету у хворих корелювали з рівнями імуноглобулінів у сироватці. Зокрема, те, що показник IgA у сироватці не зростав, вказувало на зниження місцевого імунітету.

Однією з суттєвих причин рецидивів уrogenітальної інфекції може бути стан імунного статусу макроорганізму, оскільки в абсолютній більшості пацієнток із хронічним перебігом хвороби були позитивними лабораторні показники у вигляді високих титрів IgG, що свідчать про вірусні захворювання герпетичної групи та папіломавірусної інфекції в анамнезі. Окрім того, в більшості пацієнток із вираженими явищами бактеріального вагінозу та відповідною мікроскопічною картиною в мазках і підтвердженими лабораторно змінами імунного статусу (результати імунологічних обстежень показували зсуви, що свідчили про вторинний імунодефіцит) ми знайшли підтвердження інфікування вірусами герпетичної групи (методом ІФА, ППФ та ПЛР) та папіломавірусом людини типів 16, 18, 31, 33, 35 (методом ПЛР). Обов'язково хворим призначали «Еберон-α» (інтерферон-α2b) в ін'єкціях по 3 млн ОД 1 раз/добу щоденно або через день внутрішньом'язово разом 10 ін'єкцій та препарат «Вірогель» (інтерферон-α2b в гелі) для місцевого застосування.

Жінкам IV групи призначали нітроїмідазольні препарати (орнідазол, тинідазол, секнідазол).

У пацієнток з порушеннями вагінальної мікрофлори, зокрема і бактеріальним вагінозом різ-

ної етіології, до останнього часу не приділяли уваги станів мікробіоценозу кишечника. Однак це питання є дуже важливим, що обґрунтовується взаємозв'язком між кишечником і піхвою, в тому числі з урахуванням їхньої анатомічної близькості й можливості підселення умовно-патогенних мікробів з прямої кишки в піхву.

Комплексна терапія обстежених включала препарати для нормалізації біоценозу слизових оболонок піхви («Вагісан» по 1 таблетці 2 рази на добу 30 днів), травного каналу («Біогая» по 1 таблетці 2 рази на добу 30 днів) та рН піхви (гель Intim-Aid протягом 2–3 міс). Доцільність застосування препаратів «Вагісан» та «Біогая» обумовлена потребою нормалізації складу кишкової та піхвової мікрофлори, порушеної під час попереднього прийому протитрихомонадних препаратів і антибіотиків, а також з метою запобігання розвитку вторинного дисбактеріозу. Досягнення терапевтичного ефекту забезпечується складовими компонентами цих препаратів.

Після завершення лікування всі хворі підлягали комплексному клініко-лабораторному обстеженню на предмет етіологічного та клінічного виліковування. Проводили також дослідження на наявність нормальної піхвової мікрофлори, зокрема лактобактерій (палички Додерляйна) та визначали рН піхвового середовища. Крім того, всі пацієнтки на етапі диспансерного обстеження після завершення курсу лікування підлягали контрольному інструментальному і спеціальному лабораторному обстеженню.

Висновки

При БВ і трихомонадній інфекції, поєднаній з іншими неспецифічними збудниками, а також деякими специфічними, до схем лікування потрібно вводити засоби нормалізації біоценозу як місцевого, так і загального, та місцеві препарати, що нормалізують рН піхви, є сенс призначати їх на значно довший час, ніж медикаментозну терапію.

У випадках вірусної персистенції, при якій у силу впливу хронічної вірусної інфекції — герпетичного і особливо папіломавірусного походження — на стан імунної системи добрий результат дає попереднє призначення інтерферонів-α2b, зокрема в нашому випадку «Еберону-α» та «Вірогелю», поєднане зі специфічною протимікробною терапією у разі потреби та засобами нормалізації біоценозу як місцевого, так і загального («Вагісан», «Біогая»), та місцевими препаратами, що нормалізують рН піхви в усіх випадках без винятку.

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 (імунопатогенез, діагностика, лікування): Автореф. дис. д-ра м. н. 14.01.06. Ін-т урології та нефрології АМН України.— К., 2001.
3. Головін 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. Дюдун А.Д. Комплексно-диференційована терапія і диспансеризація хворих з рецидивами уrogenітальних інфекцій (хламідіоз, трихомоніоз, уреаплазмоз, кандидоз, бактеріальний вагіноз): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2003.
6. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.А. Молочкова, О.И. Иванова, В.В. Чеботарева.— М.: Медицина, 2006.— 632 с.
7. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Федорич 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. Кисинной.— 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 уrogenітального хламідіозу з урахуванням порушень біохімічного гомеостазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 2 (25).— 2007.— С. 111.
12. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей.— М.: Медицина.— 2005.— Т. 2.— 544 с.
13. Bowden F, Garned G. Trichomonas vaginalis epidemiology parameterising and analysing a model of treatment interventions // 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, Valiukevicieni 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 // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.— 2000.— Vol. 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. Obstetr. and Gynecol.— 2004.— Vol. 47 (4).— P. 796–807.

А.Ю. Туркевич

Некоторые вопросы этиопатогенетического обоснования комплексного лечения бактериального вагиноза

В мире ежегодно регистрируют множество больных с урогенитальными инфекциями. Важным является применение у женщин методов местной терапии, прежде всего с целью возобновления биоценоза влагалища и адекватного уровня рН, наряду с этиотропным лечением и терапией препаратами системного влияния на нормализацию различных составляющих гомеостаза. Для лечения этих заболеваний целесообразно использовать средства нормализации рН влагалища, местные и системные пробиотики в зависимости от данных клиники и лабораторной диагностики. В определенных случаях, описанных в статье, целесообразно использование интерферона-альфа.

O.Yu. Turkevych

Some questions of etiopathogenetic explanation of the complex treatment of bacterial vaginosis

A lot of patients with urogenital infections are registered in the world. Important is application of methods of local therapy for the women, above all things with the purpose of proceeding in the biocenosis of vagina and adequate level of pH, next to etiotropic treatment. Topical and systemic remedies for normalizing of biocenosis – probiotics and topical remedies for normalizing of pH level gives us good result. In some cases, described in the article, interferon-alfa is necessary to use in the treatment.



Г.И. Мавров¹, Ю.В. Щербакова¹, Г.П. Чинов²

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

²Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, Симферополь

Особенности применения азитромицина («Сумамед») в лечении хронического уrogenитального хламидиоза

Ключевые слова

Уrogenитальный хламидиоз, лечение, азитромицин.

В последние годы в Украине, согласно данным Министерства здравоохранения, было зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Учитывая то, что официальная статистика отражает от 10 до 40 %, реальная цифра может составлять 2 млн новых случаев ежегодно [4, 15, 27].

Уrogenитальный хламидиоз является одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем. За последнее десятилетие заболеваемость уrogenитальным хламидиозом выросла практически в 2,5 раза. Данные представлены на рис. 1.

Широкое распространение хламидиоза обусловлено целым рядом медико-социальных и демографических факторов: низкий уровень сексуальной культуры, недостатки в организации сис-

темы здравоохранения, миграция населения, проституция, наркомания, алкоголизм [13, 19].

Клинические проявления хламидиоза отличаются большим разнообразием. В зависимости от вирулентности возбудителя, сроков инфицирования, локализации поражения, реактивности макроорганизма заболевание может протекать манифестно или асимптомно. Для уrogenитального хламидиоза характерно хроническое течение, иногда с периодическими обострениями. Инкубационный период составляет в среднем (20 ± 10) дней [13, 19, 23, 25].

При лечении пациентов с хламидийной инфекцией антибактериальная терапия является обязательным и главным компонентом лечения. Благодаря антимикробному спектру и особенностям распределения макролиды рассматривают как антибиотики, практически идеально подходящие для устранения инфекций, передающихся половым путем. В этиотропной терапии хламидиоза макролиды имеют большое значение, являясь препаратами выбора в лечении детей, беременных и кормящих женщин, а также супругов, планирующих беременность. Важным этапом в лечении хламидийных инфекций стало применение макролида СР-62,993 или азитромицина (9-деокси-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицин). Наличие в его химической структуре атома азота позволяет отнести этот препарат к новому классу антибактериальных средств — азалидам. Результаты микробиологических и клинических исследований показали широкий антибактериальный спектр, низкую токсичность, хорошую биодоступность и переноси-

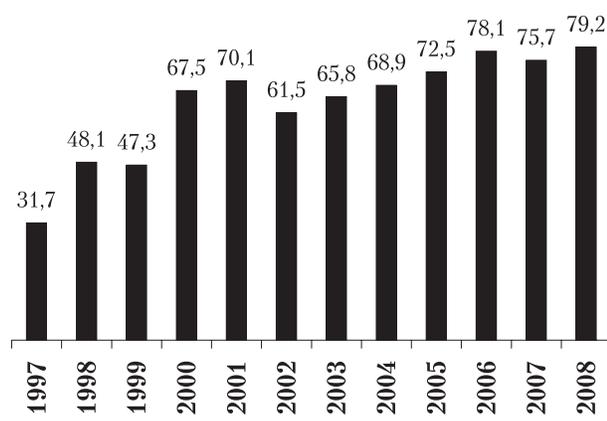


Рис. 1. Заболеваемость уrogenитальным хламидиозом населения Украины в 1997—2008 гг., на 100 тыс. населения

мость азитромицина («Сумамед»). Азитромицин способен накапливаться внутри клеток и медленно выводится из организма. Он практически не метаболизируется в организме, его период полувыведения составляет более 35 ч. Азитромицин способен диффундировать из сосудистого русла в межклеточное пространство, в клетки и в фагосомы, где находятся хламидии. Терапевтическая концентрация в середине клетки сохраняется на протяжении 10–14 сут. Концентрация азитромицина в фагоцитах в десятки раз превышает таковую в крови (тканево-направленная фармакокинетика). «Сумамед» не взаимодействует с системой цитохрома P450, поэтому его можно применять в комбинации с другими антимикробными средствами. При приеме «Сумамеда» редко наблюдаются побочные эффекты. Чаще всего отмечают диарею, связанную с активацией двигательных рецепторов, а не с дисбактериозом.

Первые клинические испытания азитромицина при лечении урогенитальных хламидиозов подтвердили его эффективность [21, 26]. Имеются сообщения о пероральном приеме азитромицина (0,5 г в 1-й день, 0,25 г 1 раз/сут в течение 6 последующих дней) для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. Микробиологическая и клиническая излеченность пациентов, инфицированных *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, была достигнута в 100 и 96,7 % случаев соответственно [5, 11, 24, 28, 30].

Для лечения урогенитального хламидиоза в американском руководстве по лечению заболеваний, передаваемых половым путем, рекомендуется однократное применение азитромицина в дозе 1,0 г или 10-дневный курс терапии доксициклином. Широко применяют и другие схемы лечения. Например, Giurganeanu предложил 0,5 г/сут 4 дня в месяц на протяжении 3 мес. Ю.В. Андрашко и соавторы, В.В. Чеботарев и соавторы, Ю.С. Бутов и соавторы — по 1 г 1 раз в неделю, то есть на 1, 7 и 14-й дни (всего 3 г на курс лечения). При неосложненной инфекции с неустановленным сроком заражения *Chlamydia trachomatis* курсовая доза составляет от 3 до 5 г (один раз на 3, 5, 7-й дни) или 1 г раз в неделю на протяжении 2 недель. При персистентной инфекции доза может составлять 12 г в случае хронических уретрогенных простатитов [2, 3, 7, 18, 20].

Материалы и методы

В отделении инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины» находилось 76 пациентов с диагнозом «хронический урогенитальный хла-

мидиоз». Лечение проводили с применением азитромицина «Сумамед» (Teva, Хорватия). Возраст пациентов составлял от 18 до 32 лет (в среднем $24,6 \pm 3,1$ года). В группе больных было 42 (55,3 %) мужчины и 34 (44,7 %) женщины. Давность заболевания — от 3 мес до 2 лет. У всех пациентов были субъективные симптомы и объективные признаки воспаления со стороны половых органов. У мужчин были такие синдромы, как уретрит, простатит, орхидэпидидимит; у женщин — цервицит, аднексит и уретральный синдром. Клинический диагноз установлен на основании интерпретации синдромов и признаков, принятой в клинической венерологии. Лабораторную диагностику хламидиоза проводили с помощью реакции прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В сомнительных случаях выполняли диагностическое выделение хламидий в культуре клеток L-929.

Больным хроническим хламидиозом «Сумамед» назначали в 1-й день 1 г в один прием, затем по 0,5 г один раз в два дня (курсовая доза — 3 г).

С целью улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления пациентам также назначали физиотерапию (лазеротерапия, СМВ-терапия, фонофорез с гидрокортизоном).

До и после лечения всем пациентам исследовали функции печени. Побочные эффекты лечения в виде желудочно-кишечных расстройств и чувства стеснения в груди наблюдались у 4 из 76 пациентов. У этих больных было также выявлено незначительное (на 20–30 % сверх нормы) транзиторное повышение печеночных трансаминаз.

Результаты и обсуждение

Для изучения эффективности предложенной схемы лечения хламидиоза «Сумамедом» проведен клинический и лабораторный контроль излеченности всех 76 пациентов через 2 мес после лечения. Для изучения отдаленных результатов второй контроль был выполнен 72 пациентам через 6 мес после окончания курса терапии. Схема контроля эффективности терапии представлена на рис. 2.

При первом контроле (ближайшие результаты) клинический эффект наблюдался у 74 пациентов из 76 (97,4 %). Под положительным клиническим эффектом подразумевалось либо полное, либо частичное разрешение симптомов и признаков. У 2 пациенток сохранялись клинические проявления в виде боли, зуда, выделений из половых органов. Это были женщины с признаками восходящей хламидийной инфекции половых органов — сальпингоофоритом (аднекси-



Рис. 2. Схема контроля эффективности терапии у пациентов с урогенитальным хламидиозом

том) и длительностью заболевания более 1 года. У них при контроле излеченности были вновь обнаружены хламидии методами ПИФ и ПЦР. У одного пациента клиника уретрита разрешилась, однако при контроле были обнаружены хламидии методом ПЦР. Таким образом, микробиологический эффект при ближайшем контроле излеченности составил 94,7 %.

Второй контроль через 6 мес после лечения показал клинический эффект у 70 из 72 наблюдавшихся, что составило 97,2 %. У трех пациентов были признаки воспаления мочеполовых органов в виде боли, зуда, выделений. Пациенты отрицали половую жизнь после окончания лечения, поэтому такое состояние было расценено как клинический рецидив. У них также обнаружены хламидии методом ПИФ и ПЦР. Кроме того, хламидии найдены еще у одной супружеской пары, у которой не было субъективных жалоб и при осмотре не выявлены объективные клинические признаки. Эти больные категорически от-

Таблица. Клинический и микробиологический эффект лечения больных хламидиозом препаратом «Сумамед» в сочетании с патогенетической терапией

Срок	Всего больных	Разрешение симптомов	Хламидии не обнаружены
2 мес	76	74 (97,4 ± 2,6)	72 (94,7 ± 3,6)
6 мес	72	70 (97,2 ± 2,8)	67 (93,1 ± 4,6)

Примечание. В скобках указано количество пациентов в процентах.

рицали внебрачные связи. Таким образом, микробиологический эффект лечения по разработанной методике через 6 мес составил 93,1 % (таблица).

На основании изучения этой выборки больных хроническим хламидиозом с активным течением было сделано заключение, что применение препарата «Сумамед» для лечения хронического хламидиоза эффективно. Ближайший и отдаленный клинический эффект лечения составляет 97 %. Метод позволяет также достичь санации организма в значительном проценте случаев. Микробиологический эффект составил 93–95 %.

Выводы

По результатам клинического испытания можно сделать вывод о том, что «Сумамед» является эффективным этиотропным средством для лечения урогенитального хламидиоза, его применение имеет перспективы с точки зрения эффективности лечения и безопасности применения. Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторитетных авторов, являющихся специалистами в области антибактериальной химиотерапии.

Список литературы

- Адамян Л.В., Белобородов С.М., Холин А. Современные принципы антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Пробл. репрод.— 2005.— № 6.— С. 31–38.
- Аковбян В.А. Азитромицин (сумамед) как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 18–23.
- Андрашко Ю.В., Галагурич О.М., Пушкаренко С.В. Пульс-терапия — рациональный подход к лечению хронического урогенитального хламидиоза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1.— С. 77–80.
- Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Современные проблемы венерологии // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2009.— № 3.— С. 45–52.
- Белоцерковцева Д.Д., Буданов П.В. Применение азитромицина («Сумамеда») для лечения хламидийной инфекции в гинекологической практике // Вопросы гинекол., акуш. и перинатол.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 81–84.
- Бондаренко Г.М., Мавров Г.И., Ярошенко А.А. Применение азитромицина в лечении урогенитального хламидиоза // Дерматол. та венерол.— 2007.— № 3 (37).— С. 44–48.
- Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Новик Ф.К., Аверкиев В.Г. Лечение азитромицином больных урогенитальным хламидиозом с хроническим осложненным течением // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2005.— № 4.— С. 1–4.
- Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров // Клин. микробиол., антимикроб. химиотер.— 2004.— № 6 (1).— С. 22–31.
- Иванов Д.Д., Осипенко Е.Д., Иванова Т.П. Применение азитромицина в лечении урогенитальных инфекций // Укр. хіміотерапевт. журн.— 2001.— № 2.— С. 57–58.

10. Іванюта Л.І., Іванюта С.О. Сучасні принципи антимікробної терапії запальних захворювань органів малого тазу // Здоров'я жінчини.— 2006.— № 1 (25).— С. 129—131.
11. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Скидан Н.И. и др. Ефективність нової схеми застосування сумамеду для лікування больних с урогенітальною хламідійною інфекцією // ІППП.— 2002.— № 1.— С. 20—24.
12. Мавров Г.И., Нагорний А.Е. Азитромицин как препарат выбора для лечения инфекций, вызванных Chlamydia trachomatis // Иммунол. та алергол.— 2007.— № 3.— С. 78—81.
13. Мавров И.И. Половые болезни: руководство для врачей, интернов и студентов.— Х.: Факт, 2002.— 789 с.
14. Матяш В.И. 2003. Эффективность применения азитромицина у больных с внебольничной пневмонией // Здоров'я України.— № 10 (71).— С. 14—15.
15. Показники лікувально-профілактичної допомоги хворим шкірними і венеричними захворюваннями в Україні / Центр медичної статистики МОЗ України.— К., 2000.— 2007.
16. Сидоренко С.В. Азитромицин и другие макролидные антибиотики // Клин. антибиотикотерапия.— 2002.— № 1 (15).— С. 11—14.
17. Хрянин А.А., Королев М.А., Гришина Н.А. Рациональная антибактериальная и неспецифическая терапия инфекций, передаваемых половым путем: фармакологические и иммунологические обоснования // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 2.— Р. 103—108.
18. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Касымов Б.М., Гомберг М.А. Отдаленные результаты лечения больных осложненными формами урогенитального хламидиоза азитромицином по схеме 1—7—14 // ІППП.— 2003.— № 3.— С. 34—36.
19. Этюды к диагностике и лечению в дерматологии и венерологии / Под. ред. И.И. Маврова, В.А. Савоськиной, Г.А. Дунаевой.— К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2009.— 432 с.
20. Adimora A.A. Treatment of uncomplicated C. trachomatis infections in adults // Clin. Infect Dis.— 2002.— Vol. 35 (suppl. 2).— Р. 183—186.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006.— 55 (N RR-11).
22. Colin D.B. et al. An open-label, randomised, comparative study of intravenous and oral azithromycin alone or with metronidasole vs doxycycline + cefoxitin + metronidasole + probenecid for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. ICMAS-KO 5, 2000.
23. European Guideline for the Management of Sexually Transmitted Infections // International Journal of STD & AIDS.— 2003.— 12.— suppl. 3.
24. Giurcaneanu D., Nedelcu I., Manson R. et al. Azithromycin in the treatment of Sexually Transmitted Diseases // In: Program and abstracts of ICMASKO — 6, January 23—25, 2002. Bologna, Italy.— P. 200.
25. International Handbook of Chlamydia (2nd Edition) / Ed. T.R. Moss. Euromed Communications Ltd, UK, 2006.— 205.
26. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azitromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex. Trans. Dis.— 2002.— Vol. 29 (9).— P. 497—502.
27. Mavrov G.I., Bondarenko G.M. The evolution of sexually transmitted infections in the Ukraine // Sexually Transmitted Infections.— 2002.— Vol. 78.— P. 219—221.
28. Pacey A.A., Eley A. Chlamydia trachomatis and male fertility // Hum. Fertil (Camb).— 2004.— Vol. 7.— P. 271—276.
29. Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M.E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2007.— Vol. 30.— P. 213—321.
30. Sevan C.D., Ridgway G.L., Rothermel C.D. Ефективність і безпека азитромицину в монотерапії або в комбінації з метронідазолом, по порівнянню з двома стандартними режимами антибактеріальної терапії в лікуванні запалення органів малого тазу // Репродуктивне здоров'я жінчини.— 2006.— № 2 (26).— С. 169—174.

Г.І. Мавров, Ю.В. Щербаківа, Г.П. Чінов

Особливості застосування азитромицину («Сумамед») в лікуванні хронічного урогенітального хламідіозу

Азитромицин відіграє важливу роль у лікуванні хламідіозу. Наведено дані літератури останніх років з питання клінічного застосування азитромицину при генітальних хламідіозах. Проліковано 76 хворих на урогенітальний хронічний хламідіоз із застосуванням «Сумамеду» (Teva, Хорватія). «Сумамед» призначали за схемою: 1 г у перший день, потім по 0,5 г усередину один раз на дві доби, на курс — 3 г. Найближчий та віддалений клінічний ефект лікування становив 97 %, мікробіологічний — 93—95 %. «Сумамед» є ефективним етіотропним засобом для лікування урогенітального хламідіозу.

G.I. Mavrov, I.V. Shcherbakova, G.P. Chinov

The features of azithromycin (Sumamed) using in the treatment of chronic urogenital chlamydiosis

Azithromycin play an important role in treatment of Chlamydia infections. This article reviews literature data for the last years on the issue of clinical using of Azithromycin for genital Chlamydial infections treatment. We studied 76 patients with Chlamydia trachomatis genital chronically infection treated with Sumamed (Teva, Croatia) 1 g at first day, then 0.5 g per two days. The course of treatment included 3 g. The nearest and remote clinical effect of treatment makes 97 %, the microbiological effect has made 93—95 %. Sumamed is an effective drug for treatment of C. trachomatis genital infection.



С.Г. Свирид¹, В.Є. Симоненко², В.В. Вайс³

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

² Шкірно-венерологічний диспансер № 1, Київ

³ Ужгородський національний університет

Патогенетичні аспекти сифілісу

Ключові слова

Сифіліс, патогенез, ензимна активність клітин периферичної крові, серорезистентність.

Провідними патогенетичними ланками сифілісу є порушення Т- і В-складових імунної системи, неспецифічних чинників природної резистентності та інтерлейкінового каскаду [14, 15, 23, 49, 53, 59].

Відомо, що бліда трепонема є внутрішньоклітинним мікроорганізмом і містить обмежену кількість білків, розташованих інтрацелюлярно [11]. Незначний антигенний потенціал поверхні збудника зумовлює його слабку імуногенність, дозволяючи уникати дії антитіл і лімфоцитів. Гуморальна імунна відповідь спрямована на джгутики та цитоплазматичну мембрану, які захищені оболонкою. Тому захисні механізми макроорганізму не здатні забезпечити нейтралізацію *T. pallidum*.

Існують такі антитрепонемні протективні ланки: фактори природної резистентності, ранньої індукційної та набутої імунної відповіді [16]. Перші миттєво реагують на інокуляцію збудника та діють протягом усього терміну перебігу інфекції. Презентовані вони целюлярними та гуморальними чинниками: тканинними макрофагами, нейтрофілами, НК-клітинами, комплексом. Останній і природні IgG опсонізують мікроорганізм, тобто готують його до фагоцитозу. Далі за взаємодії збудника з тканинним макрофагом ініціюється синтез цитокінів. На цьому етапі перебігу сифілісу можлива як загибель, так і персистенція блідої трепонеми.

Рання індукційна відповідь триває до початку функціонування факторів специфічного імунітету (приблизно 96 год). Ця ланка реалізується за рахунок дії макрофагів, нейтрофілів, НК-клітин, цитокінів. Доведено, що як цілісна *T. pallidum*, так і ліпопептиди, екстраговані з неї, стимулюють синтез про- та антизапальних TNF, IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 [56, 58]. Активація

тканинними макрофагами моноцитів і нейтрофілів призводить до розвитку ланцюгової реакції [16].

Численні дослідження свідчать про розбалансований стан імунної системи при ранніх формах сифілісу [13, 22, 28, 45, 63]. В периферичній крові хворих на тлі прогресуючого зменшення кількості CD4⁺-клітин спостерігається підвищення вмісту CD8⁺-елементів. Проте інтерпретація даних має і недоліки: перший процес вважають наслідком пошкоджувальної дії блідої трепонеми, другий розглядають як компенсаторну реакцію макроорганізму [16]. Причинно-наслідкового взаємозв'язку зазначених розладів не доведено. Крім того, наголошується [17], що клітинний інфільтрат папул при вторинному сифілісі містить значну кількість як CD4⁺, так і CD8⁺-елементів.

Вміст CD19⁺-клітин залежить від форми, стадії і тривалості перебігу інфекції. Якщо у хворих на первинний сифіліс кількість цих елементів не відрізняється від аналогічного показника здорових осіб, то в пацієнтів із вторинним свіжим і рецидивним патологічним процесом значення показника зростають, відповідно в 1,1 і 1,2 разу [5]. Така некоректна ідентифікація порушень викликає щонайменше подив. Проте цей підхід застосовують під час верифікації даних при визначенні вмісту CD22⁺ і CD16⁺/CD56⁺-клітин [16]. Причому кількість перших зростає: при первинному серопозитивному сифілісі — у 1,5 разу; при вторинному свіжому — в 1,8; при вторинному рецидивному — в 1,3 і при ранньому прихованому — в 1,2. Таким чином констатують і зменшення рівня CD16⁺/CD56⁺-елементів, що також залежить від тривалості перебігу інфекції.

Посиленням активності В-лімфоцитів пояснюється зростання при активних формах пато-

логічного процесу вмісту IgM, IgG і IgA. Концентрація перших сягає піку при вторинному свіжому сифілісі й поступово зменшується при вторинному рецидивному. Це відбувається за рахунок здатності цих сполук зумовлювати первинну імунну відповідь [8, 10]. Пригнічення рівня IgM при вторинному рецидивному сифілісі вважають свідченням конкурентного заміщення їх більш специфічними IgG [42].

Суперечливими є результати визначення концентрації ЦИК. Дані про її зростання [42] чергуються з повідомленням про зменшення [16].

Численні детальні дослідження присвячено вивченню цитокінового профілю у пацієнтів з ранніми формами сифілісу [7, 30, 44, 46, 51, 55]. Вважається, що в цих випадках розвивається дисбаланс біорегулювальних сполук. Зокрема, спостерігається підвищення вмісту IL-1 α , TNF- α , яке поєднується з коливаннями концентрації IL-4, IL-6, INF- γ [24, 41].

Таким чином, розмаїття імунологічних досліджень ранніх форм сифілісу визначає проблему інтерпретації одержаних результатів. Зокрема, такі субпопуляції Т-лімфоцитів, як CD4⁺ і CD8⁺-клітини містять клони з хелперною, супресорною та цитотоксичною активністю, тому коливання їхнього співвідношення породжують запитання без відповіді. Не витримує критики термін «цитокіновий дисбаланс». На сьогодні ідентифіковано кілька сотень цих сполук, однак на підставі вмісту лише окремих робиться узагальнений висновок. Таке прагнення до глобалізації свідчить про недостатнє розуміння суті цитокінової регуляції. Адже різні цитокіни здатні взаємодіяти з одними й тими самими рецепторами [5]. Не достатньо аргументованим є твердження про зменшення рівня НК у пацієнтів з ранніми формами сифілісу, яке базується на результатах визначення клітин подвійного фенотипу — CD16⁺/CD56⁺ [17]. Адже відомо, що пригнічення кількості та функціональної активності цих структур компенсується целюлярними клонами з маркерами CD16⁺, CD56⁺, природними кілерними Т-лімфоцитами, нейтрофілами або іншими клітинами з цитотоксичним потенціалом [5].

Слід зазначити, що вкрай недостатньо вивченим залишається стан клітин периферичної крові, зокрема нейтрофілів і моноцитів у хворих на ранні форми сифілісу. Відомо, що ці клітини забезпечують реалізацію фагоцитарної реакції, а бліда трепонема в судинне русло потрапляє вже на ранніх етапах інфікування [21, 40].

Повідомлення про дослідження метаболізму та функціональної здатності нейтрофілів носять спорадичний, неструктурований, нерідко суперечливий характер. Так, автори вказують, що

важливою ланкою патогенезу раннього прихованого сифілісу виступають нейтрофілопенія та пригнічення фагоцитарної активності цих клітин за рахунок зменшення фагоцитарних індексу, числа та здатності до адгезії. Висловлюється припущення, що саме ці обставини можуть створювати умови для розвитку серорезистентних форм інфекції [3]. Однак така роль нейтрофілопенії явно перебільшена.

Цитохімічні дослідження дали змогу встановити зростання рівня РНК у лейкоцитах периферичної крові у хворих на активні форми сифілісу в 1,1—1,3 разу. Означені зміни свідчать про суттєве посилення сигналів, що передаються з генетичного апарату імунокомпетентних клітин пацієнтів із сифілісом, на структурні утворення лімфоцитів, які забезпечують їхнє функціонування, тобто про посилення загальної целюлярної активності [42]. Однак, по-перше, не вказано які саме лейкоцити досліджували, по-друге, некоректний вигляд має реєстрація результатів (рази), по-третє, доволі ефемерною здається гіпотеза про зв'язок сигналів з генетичного апарату імунокомпетентних клітин і вмістом РНК.

Збільшення концентрації глікогену в лейкоцитах периферичної крові ідентифікується в 1,1 разу. На підставі енергетичної функції сполуки робиться висновок про активацію певних ланок імунітету, а тому й про зростання інтрацелюлярних енергетичних витрат [42]. Однак не вказано, які саме механізми задіяно. Крім того, не пояснено тезу про пряму кореляцію рівня імунної активації та концентрації глікогену.

Активність лужної фосфатази в лейкоцитах периферичної крові у хворих на активні форми сифілісу вважається збільшеною в 1,3 разу, незалежно від клінічного перебігу патологічного процесу. Висловлено думку, що це свідчить також, зважаючи на припущення про участь ензиму у формуванні глікогену, про активацію імунної системи [42]. Але залишається незрозумілою незалежність ферментативного потенціалу від тривалості перебігу інфекції. Крім того, не розглянуто всього спектра дії лужної фосфатази, а лише її вплив на глікоген.

Активність кислої фосфатази в лейкоцитах периферичної крові залишається в межах фізіологічних значень. Наголошено, що це є свідченням відсутності впливу імунних розладів при сифілісі на означений фермент [43]. Водночас звернено увагу на прямий середньої сили корелятивний зв'язок між активністю кислої фосфатази та станом гуморальної ланки резистентності [42].

Є думка про «недоторканність» функціонального стану нейтрофілів периферичної крові при сифілісі, яка ґрунтується на результатах

НСТ-тестування [16]. Однак незрозумілою видається оцінка останнього як показника ензимної активності клітин, хоча загальновідомо, що він відображає метаболічний потенціал [5].

Таким чином, вибір цитохімічних показників та інтерпретація результатів мають бути ґрунтовнішими. Адже вони дають змогу оцінити функціональні можливості й метаболізм нейтрофілів і моноцитів у процесі розвитку сифілітичної інфекції. Відомо, що цитохімічні методики допомагають диференціювати внутрішньоклітинні біоструктури [29, 32]. Їхніми перевагами є доступність, технічна адекватність, мінімальні вимоги до об'єму досліджуваного матеріалу, висока інформативність. Крім того, цитохімічні методики дають змогу виявити такі зміни інтрацелюлярних компонентів, які складно, а нерідко й неможливо ідентифікувати за допомогою інших, складніших методів [8, 27].

Стан цитохімічного спектра клітин периферичної крові відображає реактивні зміни в макроорганізмі, дає змогу верифікувати глибину патологічного процесу. Завдяки цим методикам можливо розглядати інтимні механізми участі гемоеlementів у розвитку захворювання, простежити етапи формування інтрацелюлярних розладів під впливом інфекційних агентів (порушення метаболічної напруги, ферментного діапазону координації процесів обміну). Це сприяє чіткішому розумінню можливостей компенсаторних реакцій [37, 31, 35].

Цитохімічні зміни нейтрофілів і моноцитів виступають об'єктивним критерієм оцінки стану природної резистентності на різних стадіях розвитку запалення. Визначальною рисою інтрацелюлярного аналізу є можливість порівняння інгредієнтів, які належать не лише до однієї, а й до різних структурно-функціональних систем. Ідентифікація компонентів з численними кореляційними зв'язками полегшує виконання досліджень за скороченою програмою, оскільки їхня інформативність достатньо повно відображає внутрішньоклітинний стан. Визначення асоціації цитохімічних параметрів з клінічними виявами розширює уявлення про патогенетичні аспекти. Значна роздільна здатність такого дослідження створює передумови для діагностики субманіфестної стадії хвороби. Визначення функціонального статусу лейкоцитів, динамічно проведене за допомогою цитохімічних реакцій, дає змогу контролювати ефективність застосування терапевтичних засобів [6, 20, 26].

У форматі викладеного вельми перспективним видається визначення рівнів глікогену, фосфоліпідів і естеразної активності, котрі відображають відповідно енергетичний стан, структурну

цілісність клітин і проміжний (між лужним і кислим) гідролітичний потенціал [18, 33, 34].

Притаманним для ранніх форм сифілісу визнається варіант перебігу інфекції у вигляді розвитку реакції Лукашевича — Яриша — Герксгеймера (РЛЯГ). Виділяють її чотири типи: лихоманковий помірний — супроводжується підвищенням температури тіла до 37,3—38,0 °С, помірними порушеннями загального стану, виразними локальними змінами, чіткими фазами реакції, які послідовно чергуються; лихоманковий високий — продромальний період скорочений, порушення терморегуляції призводять до підвищення температури тіла понад 38,0 °С, яке призводить до виразного погіршення загального стану хворого, локальні розлади значні; безлихоманковий — мобілізуються місцеві захисні механізми без вагомого залучення загальних процесів регуляції гомеостазу, що клінічно маніфестується в загостренні шкірних виявів і короткочасному підвищенні температури тіла до 37,2 °С; прихований або субклінічний — характеризується відсутністю клінічних змін [10].

У більшості пацієнтів клінічні ознаки РЛЯГ реєструють через 2—4 год після введення антибіотика, сягаючи найбільшої виразності через 5—7 год. Найчастішими виявами є такі: головний біль, нездужання, лихоманка, м'язова та суглобова болочість, зростання кількості елементів висипки, посилення забарвлення, поява ексудативного компоненту (розеола набуває елевуючого вигляду) [4].

Вважають, що наявність, ступінь виразності або відсутність РЛЯГ визначається кількістю антигенів, що беруть у ній участь, конституційними особливостями хворого, імунореактивністю та станом механізмів імунорегуляції [57, 61, 62].

Наголошено, що маніфестність виявів РЛЯГ зумовлена кількістю загиблих блідих трепонем внаслідок введення терапевтичного засобу (пеніциліну), тобто імовірною інтоксикацією. На ранніх етапах розвитку сифілітичної інфекції спостерігається утворення антитіл, що призводить до формування відповідних комплексів з антигенами. Комплекси, ініційовані еквівалентним співвідношенням антитіл і антигенів (1:1) або надлишком останніх, не викликають алергійної реакції. Її, навпаки, зумовлює незначна кількість антигенів. Велика кількість залишкових антигенів (блідих спірохет) свідчить про недостатню ефективність призначеного лікування, незначна — про адекватність терапії. Загиблі *T. pallidum* під впливом терапевтичного втручання елімінуються або втрачають антигенні властивості. Висловлюють припущення, що залишкові після введення лікувального засобу бліді трепонеми в

незначній кількості й викликають розвиток РЛЯГ [4]. Після її закінчення спостерігається прогресивне зменшення рівнів CD4⁺, CD8⁺ і CD3⁺-клітин, асоційоване зі зростанням бактерицидності нейтрофілів і моноцитів [9]. Однак лишається відкритим питання взаємозв'язку цих змін.

Однією з пріоритетних проблем сучасної сифілідології визнається доволі частий розвиток серорезистентності [19, 37, 39, 50, 53]. Цим терміном позначають випадки збереження позитивних результатів КСР після повноцінного лікування більш ніж 1,5 року в дорослих і понад 9 міс у дітей, хворих на ранні форми сифілісу, без тенденції до зниження титру антитіл [1, 38]. Слід зазначити, що немає одностайної думки стосовно причин розвитку серорезистентності. Обговорюють дві гіпотези. Згідно з однією з них, серорезистентність зумовлена персистенцією блідої трепонеми в макроорганізмі у вигляді L-форм, цист, зерен, гранул, полімембранних фагосом, тобто форм виживання збудника. Друга гіпотеза пов'язує цей стан з порушенням функції імунної системи та синтезом антиідіотипових аутоантитіл [2, 12, 47, 48, 60].

Реєструється серорезистентність у 2–15 % випадків, найчастіше в пацієнтів, яких лікували з

приводу вторинного рецидивного та прихованого сифілісу [36].

Терміни «абсолютна резистентність», «відносна резистентність» та «псевдосерорезистентність» мають більш теоретичне, ніж практичне значення [12].

Встановлено, що у пацієнтів із серорезистентним сифілісом спостерігаються суттєві розлади в системі неспецифічних чинників імунітету [12, 54, 64]. Однак лишається недоведеною їхня ініціуювальна роль у розвитку зазначеної форми патологічного процесу.

Висновок

Дослідження патогенетичних ланок сифілісу носять доволі розгалужений, але дещо хаотичний характер. Немає концепції оцінки стану клітин периферичної крові, що реалізують фагоцитарну реакцію. Неструктурованими є дані щодо інформативності окремих показників, які характеризують метаболізм і ферментативну активність нейтрофілів та моноцитів. Не визначено взаємозв'язок між ними. Це зумовлює значні труднощі під час вибору адекватних засобів терапевтичного втручання.

Список літератури

1. Айзятупов Р.Ф., Полях Я.А., Центило С.В. Опыт лечения серорезистентного сифилиса // *Дерматол., венерол., косметол., сексопатол.*— 2004.— № 1–2 (7).— С. 229–230.
2. Айзятупов Р.Ф., Полях Я.А., Боряк С.А. Причины и эпидемиологические аспекты серорезистентного сифилиса // *Дерматол., косметол., сексопатол.*— 2004.— № 1–2 (7).— С. 228–229.
3. Ашанина І.В. Патогенетична терапія хворих на прихований ранній сифіліс з урахуванням стану мікробіоценозу кишечника, протеолітичної і імунної систем організму: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби».— К., 2009.— 19 с.
4. Беляев Г.М. К вопросу механизма развития и клинического значения реакции обострения Лукашевича — Яриша — Герксгеймера у больных сифилисом // *Дерматол. та венерол.*— 2004.— № 1 (23).— С. 53–56.
5. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса // *Иммунол.*— 2006.— Т. 27, № 1.— С. 18–23.
6. Братусь Г.Г., Драчук Г.Ф. Морфометрические исследования клеток крови при различных патологических состояниях // *Экспер. онкол.*— 1994.— № 1.— С. 53–57.
7. Вязьмина Е.С., Новиков В.В., Добротина Н.А. и др. Сывороточный уровень цитокинов и растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы при сифилисе // *Цитокины и воспаление.*— 2002.— № 3.— С. 32–34.
8. Ганина К.П., Полищук Л.З., Бородай Н.В. Цитологическая реактивность онкологического больного — К.: Наукова думка, 1995.— 152 с.
9. Жаркова Е.Ю., Притуло О.А. Динамика изменений содержания CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов в периферической крови у больных сифилисом при развитии у них реакции обострения Лукашевича — Яриша — Герксгеймера: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. Проблемы, достижения и перспективы развития мед. биол. наук и практ. здравоохран.— Симферополь, 2001.— № 37.— С. 126–127.
10. Жаркова Е.Ю. Динамика способности лимфоцитов экспрессировать рецепторы к урокиназе и тканевому активатору плазминогена при развитии реакции обострения у больных свежими формами сифилиса // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2003.— № 2 (9).— С. 83–87.
11. Захаров В.К., Федотов В.П., Дюдю А.Д. Вновь возвращаясь к проблеме скрытого сифилиса // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.*— 2001.— № 2–3 (4).— С. 51–63.
12. Захаров В.К., Федотов В.П., Дюдю А.Д. та інші. Цефтриаксон в лікуванні хворих на серорезистентний сифіліс // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2003.— № 3 (10).— С. 83–85.
13. Захаров С.В., Дюдю А.Д., Захаров В.К. Влияние аутоцитокинотерапии на содержание интерлейкинов и субпопуляции лимфоцитов в крови больных ранним скрытым сифилисом // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2005.— № 3 (18).— С. 199.
14. Захаров С.В., Захаров В.К., Дюдю А.Д. та інші. Імунологічні особливості раннього прихованого сифілісу та ефективність імунокорегуючої терапії // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.*— 2006.— № 1–2 (9).— С. 133–135.
15. Захаров С.В., Захаров В.К., Дюдю А.Д. Особливості рівня інтерлейкіну-6 у хворих на прихований сифіліс / *Мат. наук-практ. конф. «Дерматовенерологія в проблемі сімейного лікаря».* 30–31 березня 2006.— К.: КМАПО ім. П.Л. Шупіка, 2006.— С. 35.
16. Захаров С.В., Захаров В.К. Прихований сифіліс (епідеміологія, діагностика, диференційна діагностика, лікування) // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.*— 2007.— № 1–4 (10).— С. 194–223.

17. Захаров С.В. Результати імуногістохімічного дослідження шкірних висипів у хворих на вторинний сифіліс // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 200.
18. Козинец Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи. Клиническое значение анализов.— СПб: Наука, 1995.— 235 с.
19. Коляденко В.Г., Степаненко В.І. Проблема серорезистентності при сифілісі та перспектива її розв'язання // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004. № 1 (12).— С. 88—89.
20. Корчак И.В. Динамика показателей цитохимической активности лейкоцитов в процессе лечения больных атопическим дерматитом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 2—3.— С. 15—16.
21. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение).— М.: Мед. книга, 2003.— 443 с.
22. Лукьянов А.М. Иммунореабилитация больных нейросифилисом // Здоровоохранение.— 2007.— № 10.— С. 47—53.
23. Лукьянов А.М., Михайлова Г.И., Дорох Э.А. Параклинические методы исследования в диагностике нейросифилиса // Здоровоохранение.— 2009.— № 1.— С. 55—61.
24. Мавров Г.И., Унучко С.В., Бондаренко Г.М. и др. Проблемные исследования в области венерологии // Дерматол. и венерол.— 2004.— № 2 (24).— С. 67—72.
25. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление.— М.: Медицина, 1991.— 272 с.
26. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике.— М.: Медицина, 1997.— 112 с.
27. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований.— М.: Медицина, 2000.— 168 с.
28. Панкратов О.В. Динамика некоторых показателей иммунной системы у беременных сифилисом // Мед. новости — 2006.— № 6.— С. 114—119.
29. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., Надгорная В.А. и др. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии.— К.: Наукова думка, 1990.— 229 с.
30. Пунченко О.Е., Котов А.Ю., Синева С.А. Изучение уровней цитокинов у больных сифилисом // Медицинская иммунология.— 2003.— Т. 5, № 3—4.— С. 318—322.
31. Светашов О.М. Некоторые особенности функционального состояния лейкоцитов цервикального секрета при цитологических исследованиях в динамике лечения бактериального вагиноза // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2000.— № 2 (3).— С. 63—71.
32. Свирид С.Г. Антифунгальный статус фагоцитов периферической крови и его комплексная неспецифическая коррекция у больных микозами стоп // Вестн. дерматол. и венерол.— 1991.— № 6.— С. 16—19.
33. Свирид С.Г. Иммуноцитохимические критерии диагностики микогенной сенсibilизации / Мат. 1-й Международной конф. «Иммунодиагностика и иммуноотерапия».— Витебск: Витеб. гос. мед. ин-т, 1995.— С. 150—152.
34. Свирид С.Г. Критерии выбора средств неспецифической стимулирующей терапии больных микозами стоп // Вестн. дерматол. и венерол.— 1996.— № 5.— С. 57—59.
35. Свирид С.Г. Статус оксигенно зависимых механизмов фагоцитоза у больных микозами стоп / Мат. междунаучно-практ. конф.— Гомель: Гомел. гос. мед. ин-т, 1995.— С. 262—263.
36. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса: автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук: спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни».— СПб, 1995.— 40 с.
37. Степаненко В.І. Серорезистентний сифіліс — сучасні гіпотези розвитку та напрями подальших досліджень // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 213—214.
38. Степаненко В.І. Сучасні погляди на механізми розвитку серорезистентності при сифілісі / Мат. наук.-практ. конф. «Розробка молодих вчених-дерматовенерологів післядипломної освіти».— К.: Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 2007.— С. 82—84.
39. Чимитова И.А. Серорезистентный сифилис и обоснование применения цефалоспоринов 3-го поколения — цефтриаксона в лечении этого состояния: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни».— М., 2000.— 21 с.
40. Чиннов Г.П. Ультраструктурные изменения в нервной ткани и сосудах кожи при заболевании сифилисом // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— № 3—4 (11).— С. 95—98.
41. Щербакова Ю.В. Особенности состояния иммунитета у больных скрытыми формами сифилиса // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 1 (27).— С. 27—32. 26
42. Якубович Г.М. Деякі особливості патогенезу сифілісу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 78—81.
43. Якубович Г.М. Комплексне лікування хворих на активні форми сифілісу з урахуванням метаболічних змін в клітинах імунної системи: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.01.20. «Шкірні та венеричні хвороби».— К., 2005.— 20 с.
44. Arroll T.W., Centurion-Laga A., Lukehart S.A., Van Voorhis W.C. T-cell responses to *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* antigens during the course of experimental syphilis infection // Infect. Immun.— 2009.— Vol. 77, N 9.— P. 4757—4763.
45. Bouis D.A., Popova T.G., Takashima A. Dendritic cells phagocytose (phagocytose?) and activated by *Treponema pallidum* // Infect. Immun.— 2001.— Vol. 69, N 1.— P. 518—528.
46. Burns M.J., Sellati T.J., Tenge E.I., Furie M.B. Production of interleukin-8 (IL-8) by cultured endothelial cells in for subsequent transendothelial migration of neutrophils // Infect. Immun.— 2007.— Vol. 75, N 4.— P. 1217—1221.
47. Christina M. Marra. Neurosyphilis // Curr. Neur. Neurosc. Rep.— 2004.— Vol. 4, N 1.— P. 435—440.
48. Dorfman D.H., Dorfman D.H., Glaser J.H. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn // N. Eng. J. Med.— 2000.— Vol. 333, N 3.— P. 1299—1302.
49. Friedli A., Chavas P., Harms M. Alopecia Syphilitica: report of two cases in Geneva / A. Friedli // Dermatology.— 2001.— Vol. 202, N 3.— P. 376—377.
50. Gore-Felton C., Vosvick M., Bendel T. et al. Correlates of sexually transmitted disease infection among adults living with HIV // Int. J. STD AIDS.— 2003.— Vol. 14, N 8.— P. 539—546.
51. McFallin B.L., Bottoms S.F., Dock B.S., Isada N.B. Epidemic syphilis: maternal factors associated with congenital infection // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2004.— Vol. 180, N 1.— P. 535—540.
52. Moodley P., Sturm P.D., Vanmali T. et al. Association between HIV-1 infection, the etiology of genital ulcer disease and response to syndromic management // Sex. Transm. Dis.— 2003.— Vol. 30, N 3.— P. 241—245.
53. Panchoaud C., Singh S., Feivelson D. et al. Sexually transmitted diseases among adolescents in developed countries // Fam. Plan. Perspex.— 2000.— Vol. 32, N 2.— P. 24—32.
54. Podwinska J. Syphilis and AIDS // Arch. Immunol. Ther. Exp. Warsz.— 2006.— Vol. 44, N 5—6.— P. 329—333.
55. Podwinska J., Lusiak M. The factor important for cell-mediated immune response and immunity in syphilis // Post. Derm. Alergol.— 2001.— Vol. 18, N 3.— P. 171—176.
56. Porsella S.F., Schwan T.Y. *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum*: a comparison of functional genomics environmental adaptations and pathogenic mechanisms // J. Clin. Invest.— 2001.— Vol. 107, N 6.— P. 651—656.
57. Radolf J.D. *Treponema pallidum* and the quest for outer membrane proteins // Mol. Microbiol.— 2005.— Vol. 26, N 6.— P. 1067—1073.
58. Sellati T.Y., Waldrop S.L., Salazar J.C. et al. The cutaneous response in humans to *Treponema pallidum* lipoprotein analogues involves cellular elements of both innate and adaptive immunity // J. Immunol.— 2001.— Vol. 166, N 2.— P. 4131—4140.
59. Stegman B.J., Carey J.C. TORCH infections. Toxoplasmosis, other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella,

- Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections // *Curr. Women's Health Rep.*— 2002.— Vol. 2, N 4.— P. 253–254.
60. Stoll J.B., Lee F.K., Larsen S. et al. Clinical and serological evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma // *J. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 173, N 2.— P. 1093–1099.
61. Taniguchi Y., Nakae Y., Ikoma T. Subclinical syphilitic hepatitis which was markedly worsened by a Jarisch — Herxheimer reaction // *J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94, N 6.— P. 1694–1696.
62. Van Voorhis W.C., Barrett L.K., Nasio J.M. et al. Lesions of primary and secondary syphilis contain activated cytolytic T cells // *Infect. Immun.*— 2006.— Vol. 74, N 3.— P. 1048–1050.
63. Van Voorhis W.C., Barrett L.K., Koelle D.M. et al. Primary and secondary syphilis, lesions contain mRNA for Th1 cytokines // *J. Infect.*— 2006.— Vol. 183, N 1.— P. 491–495.
64. Wright T.C.Jr., Subbarao S., Ellerbrock T.V. Human immunodeficiency virus expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 184, N 3.— P. 279–285.

С.Г. Свирид, В.Е. Симоненко, В.В. Вайс

Патогенетические аспекты сифилиса

Статья посвящена обзору существующих взглядов на патогенез сифилитической инфекции. Представлена оценка состояния клеток периферической крови с точки зрения активности их ферментов как одного из ключевых факторов эффективности фагоцитоза бледных трепонем.

S.G. Svyryd, V.Ye. Symonenko, V.V. Vice

Pathogenic aspects of syphilis

The article is devoted to the review of existing ideas of a syphilitic infection's pathogenesis. The condition of peripheral blood cells meaning the activity of their enzymes as a key factor of an efficiency of *Treponema pallidum* phagocytosis was estimated.



П.М. Недобой¹, С.М. Єфименко²

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

² Київський міський шкірно-венерологічний диспансер

Нестатевий шлях інфікування дитини сифілісом

Ключові слова

Дитина, побутове інфікування, прихований сифіліс.

Інфікування сифілісом зазвичай відбувається статевим шляхом. На сьогодні вважають доведеним той факт, що хворі з ранніми формами сифілісу, зокрема і прихованим сифілісом, можуть бути джерелом інфекції протягом кількох років [6, 7]. У цьому плані заслуговує на увагу первинна латентність сифілісу, про яку вперше повідомив М.В. Мілич у монографії «Еволюція сифіліса» (1972). Автор припустив тривалий без клінічних виявів перебіг сифілітичної інфекції після зараження.

Не виключається можливість інфікування через різні предмети, забруднені виділенням із сифілітичної висипки на шкірі та слизових оболонках. Можливе зараження через поцілунки, укуси, а також через ложки, склянки, рушники, туалетну губку. Ще в позаминулому столітті представники Київської дерматологічної школи В.К. Боровський [1], І.Ф. Зеленев [2], О.А. Ліндстрем [5] демонстрували випадки нестатевого шляху інфікування сифілісом, а в 1896 році на шостому з'їзді російських лікарів у Києві І.Ф. Зеленев виступив з доповіддю «О внеполовом заражении сифилисом» [3].

У літературі, особливо останніх двох десятиріч, описано поодинокі випадки активних виявів сифілісу побутового інфікування [4], водночас немає даних про первинний прихований сифіліс у дітей, набутий в побутових умовах. Нижче наводимо власне спостереження.

Дівчинку віком 3 роки і 8 місяців разом з матір'ю госпіталізовано на превентивне лікування. Побутовий контакт з матір'ю, у якої було встановлено сифіліс ранній прихований. В амбулаторних умовах дівчинку на предмет сифілісу не обстежували. Народилася від другої вагітності

доношеною з масою тіла 2,9 кг і зростом 49 см. У ранньому дитинстві хворіла на кір та ГРВІ. Дошкільних закладів не відвідує. Загальний стан дитини задовільний, інтелектуальний та фізичний розвиток відповідає віку, маса тіла 12 кг, зріст — 98 см (зріст і маса тіла батька відповідно 164 см та 63 кг, матері — 147 см і 47 кг).

Шкіра тілесного кольору, мармурового відтінку, помірно волога, еластична, тургор шкіри збережений, підшкірно-жирова основа недостатньо розвинена, волосся та нігті без особливостей. Периферійні лімфатичні вузли: пахвинні, задня група шийних, пахові, потиличні — до 0,8 см; передня група шийних, щелепні — до 1 см в діаметрі, щільно-еластичні, рухомі, не болісні, не зливаються між собою та з прилеглими тканинами, слизові оболонки порожнини рота і кон'юнктиви бліді, задня стінка глотки червона, дещо набрякла, мигдалини гіпертрофовані. Тони серця ритмічні, звучні, пульс 82 уд./хв, артеріальний тиск 80/55 мм рт. ст. Дихання бронхо-везикулярне з частотою 24 за одну хвилину. Живіт під час пальпації м'який не болісний, нижній край печінки по краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення без особливостей.

Рентгенологічне обстеження кісток кінцівок і черепа патології не засвідчило. Невропатолог, окуліст, оториноларинголог і педіатр специфічної вісцеральної та неврологічної патології не виявили.

Матір дівчинки, 28 років, на час вагітності перебувала під диспансерним спостереженням у жіночій консультації, проходила клініко-серологічне обстеження в першу і другу половину вагітності та під час госпіталізації в акушерське відділення. По-

логи і післяпологовий період без ускладнень. На підставі результатів серологічного обстеження було встановлено ранній прихований сифіліс (обстежена в жіночій консультації, куди звернулася з приводу порушення менструального циклу).

Батька дитини, 29 років, обстежено на сифіліс як статевий контакт дружини. З анамнезу відомо, що він у квітні мав позашлюбний статевий контакт. Після обстеження діагностовано ранній прихований сифіліс.

Дівчинка спала в одному ліжку з батьками, матір годувала доньку своєю ложкою; дитина користувалася спільними засобами туалету. За словами матері, у вересні вона, щоб зупинити кровотечу, зализувала травму на губі в дівчинки. Висипки на тілі дочки матір не бачила.

Серологічне обстеження дитини: реакція Вассермана різко позитивна, титр реактивів 1:80, РІФабс, РІФ 200 позитивні, РІБТ — слабопозитивна.

Загальний аналіз крові: ШОЕ 39 мм/год, гемоглобін 105 г/л.

На підставі клініко-лабораторного обстеження, анамнестичних даних дівчинці встановлено діагноз: сифіліс ранній прихований (побутове інфікування). Пацієнтці було призначено лікування пеніциліном. Після другої ін'єкції дівчинка відчувала помірний головний біль, підвищувалася температура протягом 12 год (максимальна 38 °С). Висипки на шкірі під час ретельного огляду не виявлено. В процесі лікування неодноразово консультував педіатр.

Описаний випадок підтверджує можливість інфікування дітей у разі тісного побутового контакту і заслуговує на увагу педіатрів і дерматовенерологів. Для запобігання таким випадкам актуальним залишається питання дотримання санітарних і гігієнічних норм, особливо в сім'ях, де є маленькі діти.

Список літератури

1. Боровський В.К. Редкий случай внеполового заражения сифилисом. Хроника и мелкие известия // Врач.— 1891.— № 1.— С. 23.
2. Зеленов И.Ф. Демонстрация 2 больных с сифилисом внеполового заражения у солдат // Врач.— 1891.— № 15.— С. 386.
3. Зеленов И.Ф. О внеполовом заражении сифилисом // Врач.— 1896.— № 26.— С. 746.
4. Лемперт А.С., Панков Б.С., Безметельнищина Л.Г. Сифилис у ребенка (редкий случай бытового заражения с локализацией твердого шанкра на половом члене) // Вестн. дерматол. и венерол.— 1981.— № 9.— С. 76—77.
5. Линдстрем О.А. 6 случаев внеполового заражения сифилисом // Военно-мед. журн.— 1889.— № 9—12.— С. 75—88.
6. Мавров И.И. Половые болезни.— Харьков, 2003.— С. 157—207.
7. Милич М.В. Сифилис. Эпидемиология и общая патология. В кн.: Контактные инфекции, передающиеся половым путем.— К., 1989.— С. 22—28.

П.М. Недобой, С.М. Єфименко

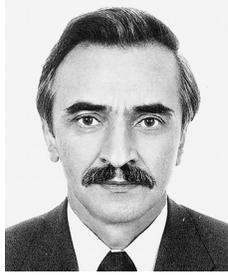
Неполовой путь инфицирования ребенка сифилисом

Описан случай инфицирования ребенка сифилисом при бытовом контакте. Для предотвращения такого заражения акцентировано внимание на соблюдении санитарных и гигиенических норм, особенно в семьях, где есть маленькие дети.

P.N. Nedoboi, S.M. Efimenko

Nonsexual way of infection with syphilis in the household contact

To avoid such infection attention was focused to sanitary code and hygienic norms, especially in families with little children.



В.І. Степаненко¹, І.С. Чекман¹, В.Г. Коляденко¹,
Б.Т. Глухенький², Р.Л. Степаненко¹,
Т.С. Коновалова¹, О.П. Горпинич¹, О.Ю. Туркевич³

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

² Інститут медицини праці АМН України, Київ

³ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Нанотехнології, наномедицина. Нові терапевтичні горизонти застосування нановісмуту в комплексному лікуванні пізніх форм сифілітичної інфекції

Ключові слова

Вісмут, нановісмут, синтез, фізіологічна роль, фармакологічна активність, застосування у дерматології і сифілідології.

Нанотехнології та наномедицина відкривають нові перспективи в різних галузях наукової та прикладної діяльності. Термінологічну назву «нанотехнології» (nanos — карлик, techno — майстерність, logo — наукові знання) започаткував японський вчений N. Taniguchi у 1974 році [38]. Ця назва охоплює різні об'єкти діаметром від 1 до 100 нм.

У подальшому було запропоновано детальніші визначення нанотехнології. Зокрема, А.Т. Gordon і співавт. вказують: «Нанотехнологія — це дослідження і технологічні розробки на атомному, молекулярному чи макромолекулярному рівнях у шкалі розмірів приблизно від 1 до 100 нм, здійснювані для одержання фундаментальних знань про природу явищ та властивостей матеріалів у наношкалі, а також для створення і використання структур, приладів і систем, які набувають нових якостей завдяки своїм маленьким розмірам» [65].

Б.А. Мовчан запропонував таке визначення нанотехнології: «Нанотехнологія — сукупність наукових знань, способів і засобів спрямованого регульованого складання (синтезу) з окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм (1 нм = 10⁻⁹ м; 1 нм = 10 А°) [27].

Наномедицина досліджує доцільність застосування матеріалів нанотехнологій у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування хвороб з контролем біологічної активнос-

ті, фармакологічної і токсикологічної дії отриманих продуктів чи медикаментів [38].

Останніми роками у світі проводять дослідження з нанотехнологій, наномедицини, нанобіології, наноелектроніки, а також у багатьох інших галузях, що об'єднуються терміном «нанонаука». На сучасному етапі розробки з нанотехнологій реалізуються у нанопрепаратах, ліпосомах, нанокристалах, нанопорошках, рідинах та інших матеріалах [9, 16, 38, 40, 60, 67]. За літературними повідомленнями [11, 14, 19], під час досліджень у манометричному діапазоні змінюються фізичні та хімічні властивості наноматеріалів і наноречовин, зокрема термостійкість, вплив на організм людини.

Тривають також інтенсивні наукові дослідження, спрямовані на отримання наночастинок металів, зокрема міді, заліза, срібла, золота, вісмуту, титану, магнію та інших. Встановлено, що наночастинок металів діаметром від 5 до 60 нм володіють іншими властивостями порівняно з частинками відповідних металів, які мають більший діаметр [14, 27, 61, 63, 64, 71, 74].

Важливим напрямом нанофармакології є застосування наночастинок як субстанцій для створення нових медикаментів, а також розроблення нанопрепаратів з утворення комплексу між відомими лікарськими засобами і наночастинками, що сприятиме глибшому проникненню їх у вогнища патологічного процесу [38, 72, 76].

На сучасному етапі розробляють нанотехнології синтезу нових лікарських препаратів та поглиблено вивчають механізми їхньої дії при різних патологічних станах. Нанотехнології дають змогу діставати нанопрепарати високої фармако-терапевтичної активності і зниженої побічної дії, що сприятиме суттєвому підвищенню ефективності лікування різних захворювань людини.

Вісмут: фізико-хімічні властивості

Вісмут (Bi) — елемент V групи періодичної системи Д.І. Менделєєва. Вісмут є сріблясто-сірим легкоплавким металом з рожевим відтінком. До XVIII століття його вважали різновидом свинцю, або олова. Походження назви «вісмут» остаточно не з'ясовано. За однією із версій ця назва походить від старонімецького слова *weissmuth*, що означає «біла речовина», або «біла субстанція» [47].

Вісмут — малопоширений елемент. Він зустрічається в природі у вигляді мінералів, переважно гідротермального походження: вісмутин, або вісмутувий блиск (Bi_2S_3), вісмут самородний (Bi), бісміт. Ці мінерали зустрічаються як домішки у свинцево-цинкових, мідних, молібденово-кобальтових і олово-вольфрамових рудах. У зв'язку з цим вісмут добувають як побічний продукт переробки поліметалевих руд.

В організм людини вісмут надходить з їжею, а також з водою у кількості 5–20 мкг/добу. Всмоктування вісмуту, який потрапив у травний канал, є незначним і становить приблизно 5 %. Після всмоктування вісмут потрапляє в кров у вигляді сполук з білками та проникає в еритроцити. Між органами й тканинами вісмут розподіляється відносно нерівномірно. Переважно вісмут накопичується в печінці, нирках, селезінці та кістках. Вісмут, що пройшов через травний канал, виділяється у вигляді сульфїду вісмуту, забарвлюючи кал у темний колір. Із організму виводиться із сечею [32].

Фізіологічну роль вісмуту вивчено недостатньо. На сьогодні доведено, що вісмут індукє синтез низькомолекулярних білків, бере участь у процесах остифікації, утворює внутрішньоклітинні включення в епітелії ниркових каналців. Імовірність потрапляння токсичних доз вісмуту в організм з водою чи їжею незначна. Здебільшого це можливо в разі тривалого системного або місцевого застосування лікарських препаратів, до складу яких входить вісмут [56].

Інтотоксикація, як правило, спостерігається лише у випадках тривалого впливу на організм солей вісмуту в значних дозах. Механізм токсичної дії вісмуту недостатньо вивчено. Встановлено, що в разі отруєння солями вісмуту уражуються нирки, ЦНС, печінка, шкіра й слизові оболонки. Тривале застосування препаратів вісмуту в вели-

ких дозах може спричинювати симптоми «вісмуту-тової енцефалопатії». Крім того, виявами токсичної дії вісмуту можуть бути: погіршення пам'яті, безсоння, аритмія, темна облямівка навколо ясен, пігментація слизової оболонки ясен і порожнини рота, «вісмутувий» дерматит, а також стоматит, фарингіт, нудота, блювання, біль у животі, метеоризм, діарея, токсичний гепатит з жировою дегенерацією та цирозом. На ранніх стадіях отруєння солями вісмуту вживають заходів для припинення надходження їх в організм. Для видалення неабсорбованої частини вісмуту хворому промивають шлунок і призначають сольові проносні засоби [70].

Нановісмут: синтез і біологічна активність

Нановісмут має переваги перед звичайними препаратами (вісмуту нітрат, вісмуту субнітрат). Токсичність нановісмуту в кілька разів менша за токсичність відповідних солей. Наночастинки, введені в організм, виявляють пролонговану дію. Це пов'язано з властивістю впливати на клітинному рівні: рівні біосистем і молекулярному [10].

Кристалічні матеріали металу набувають своєрідних оптичних, електричних і магнітних властивостей, коли розміри частинок наближаються до нанометрового масштабу. Ці явища називають ефектом квантового обмеження [62].

Наноматеріали вісмуту дістають різними фізичними й хімічними методами. Так, вісмутіві нанопровідники діаметром 13 нм і довжиною 30–50 мкм виготовлено введенням рідкого вісмуту в пористу алюмінієву пластину. Наночастинки вісмуту розміром приблизно 20 нм одержували радіолітичним відновленням водних розчинів.

Відкриття вуглецевих нанотрубок ініціювало швидкий розвиток досліджень одномірних структур. Металевий вісмут має псевдошарову структуру, дуже схожу на структуру ромбодричного графіту й чорного фосфору, а тому було передбачено можливість отримання вісмутувих нанотрубок. Такі нанотрубки діаметром 5 нм і довжиною 0,5–5 мкм добуто низькотемпературним гідротермальним методом [73].

Синтезовані наночастинки вісмуту в порах цеоліту

Біологічну активність препаратів досліджували з використанням стандартних типових культур мікроорганізмів, для визначення антимікробної дії препаратів. Встановлено високий бактерицидний ефект наночастинок вісмуту, зокрема щодо синьогнійної бактерії. Препарат вісмуту за ефективністю не поступався аналогічному препарату з наночастинками срібла [26].

На сучасному етапі значну увагу вчені приділяють дослідженню перспективних матеріалів,

що містять нанорозмірні частки вісмуту і його оксиду. Одним зі способів одержання нанорозмірних частинок металів є термічне розкладання відповідних органічних солей. У зв'язку з цим актуальним є використання прекурсорів форміатів вісмуту, а також оксиду вісмуту для отримання дрібнокристалічних його частинок.

Синтез форміату $\text{Bi}(\text{O}_2\text{CH})_3$ і оксоформіату $\text{BiO}(\text{O}_2\text{CH})$ відбувається за взаємодії оксиду вісмуту з мурашиною кислотою або їхнього осадження після додавання до розчину перхлорату вісмуту мурашиної кислоти. Дослідження в інертній атмосфері та у вакуумі свідчать, що при розкладанні оксоформіату вісмуту утворюється суміш металевого вісмуту і його оксиду, в той час як форміат розкладається до металу. На повітрі форміати вісмуту розкладаються до оксидів. За термічного впливу температур 210–300 °C на повітрі утворюється метастабільна тетрагональна фаза $\delta\text{-Bi}_2\text{O}_3$, яка за наступного підвищення температури може переходити в монофазу $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$. Мікроскопічний аналіз вказує, що розміри частинок Bi та Bi_2O_3 становлять приблизно 1 мкм. За даними електронної мікроскопії після м'якого відпалу форміату вісмуту при 180 °C зразок містить частинки вісмуту розміром близько 20 нм. У разі термічного розкладання форміатів вісмуту у високого кипіння органічному розчиннику (бензиловий спирт), при температурі 200 °C, утворюються частинки металевого вісмуту пластинчастої форми розміром 1–2 мкм [20].

Вивчення комплексів амінокислот і нановісмуту

Перспективним є створення біоорганічних комплексів наночастинок вісмуту з амінокислотами [58]. Комплекси амінокислот та іонів металів є важливими біоорганічними сполуками, їх широко використовують у біології та медицині. Тому створення біоорганічних комплексів наночастинок вісмуту з різними амінокислотами є цікавим не тільки для біологічної хімії основних елементів металічної групи, а й для широкого застосування в медицині з метою розроблення нових лікарських препаратів [66, 68].

Нанорозмірні частинки вісмуту. Синтез

Дрібнокристалічні порошки срібла й вісмуту широко використовують у медицині. Одним зі способів добування частинок металів субмікронного розміру може бути відновлення їхніх органічних або неорганічних солей за допомогою різних спиртів.

Дослідження з термічного розкладання монокарбоксилатів вісмуту з різною довжиною метиленового ланцюга свідчать, що продуктом роз-

кладання оксоформіату, каприлату, лаурату й стеарату вісмуту в інертній атмосфері або вакуумі є нанокристалічний вісмут. При розкладанні оксоформіату вісмуту в інертній атмосфері або вакуумі утворюється пориста структура, яка складається з орієнтованих одна щодо одної нанокристалічних частинок вісмуту розміром 5–10 нм. Розкладання оксокаприлату, оксолаурату й оксостеарату вісмуту зумовлює утворення на початкових стадіях реакції впорядкованих у шарі нанорозмірних частинок металевого вісмуту розміром 1–5 нм, розподілених у полімерній матриці органічного продукту [53, 54].

Встановлено, що ефективність відновлення вісмуту до металу зростає в ряді: оксохлорид, оксонітрат, оксокарбонат, оксид, оксогалат і дитарат вісмуту. У разі відновлення оксонітрату вісмуту до металу на початковій стадії обробки спостерігається розщеплення оксонітрату вздовж структурних шарів з утворенням частинок металевого вісмуту сферичної форми з розміром 0,1–1 мкм [54].

Застосування вісмуту в медичній практиці

Ще наприкінці XIX століття деякі сполуки вісмуту почали застосовувати як протимікробні й підсушувальні зовнішні засоби, зокрема для зовнішньої терапії шкірних виявів сифілісу та інших неспецифічних запалень шкіри.

Препарати вісмуту випускають у порошках, мазях, пастах і таблетках. Зовнішньо застосовують препарати вісмуту у вигляді присипок і мазей («Ксероформ», «Дерматол») при дерматитах, екземі, поверхневих піодерміях, трофічних виразках. Для внутрішньом'язових ін'єкцій використовували суспензії деяких сполук вісмуту в олії («Бісмоверол», «Бійохінол», «Пентабіс-мол») для лікування хворих на сифіліс [24].

Комбіновані препарати, до складу яких входять нітрат вісмуту основний («Вікалін», «Вікаїр»), виявляють в'язучу, помірну послаблювальну дію, а також знижують кислотність. Нітрат вісмуту основний застосовують усередину при запальних захворюваннях кишечника (коліти, ентерити), виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки; діареї різного генезу [49].

У разі перорального застосування лікарських засобів, які містять солі вісмуту, зокрема у вигляді суспензій, гелів, таблеток, на поверхні слизових оболонок травного каналу утворюється захисна плівка — хелатні сполуки з білковим субстратом. Ця плівка сприяє загоєнню пептичних виразок та зменшенню місцевого запалення. Препарати вісмуту володіють антибактеріальною дією, зокрема пригнічують ріст бактерій *H. pylori*. Крім того, солям вісмуту властива взає-

модія з антибіотиками, що відбувається в температурному режимі від 20 до 80 °С. Визначення дози солей вісмуту для перорального застосування потребує індивідуалізованого підходу до хворого. Це залежить від препарату, що містить солі вісмуту, ефективності й тривалості дії відповідних сполук, а також від мети призначення (лікування, профілактика) [75].

Основні історичні етапи наукового підходу до лікування хворих із сифілітичною інфекцією

Сифіліс — хронічне інфекційне захворювання людини, що передається переважно статевим шляхом і уражує практично всі органи та системи організму. Збудник сифілісу відкрито 3 березня 1905 року, коли австрійські вчені, зокрема протозоолог Ф. Шаудін та венеролог Е. Хофман повідомили про виявлення трепонеми, яку вони назвали блідою спірохетою. Невдовзі медична спільнота визнала її як справжній збудник сифілісу [12, 17].

Бліда спірохета є доволі незвичайною бактерією за структурою, фізіологією та характером взаємодії з організмом хазяїна. У темному полі зору мікроскопа вона має вигляд тонкої спіралеподібної нитки з рівномірними завитками, яких може бути від 8 до 14. Бліда спірохета надзвичайно рухлива, виконує планомірні поступальні, коливальні, маятникоподібні та інші види рухів. Розмножується бліда спірохета поперечним поділом. Водночас дотепер дискутується питання щодо можливості існування інших циклів її розмноження, зокрема і статевого. Бліда спірохета є тканинним паразитом, без організму людини вона швидко гине. Малостійка до висихання і високої температури (при 65 °С гине через 5 хв). Бліда спірохета належить не до облігатних анаеробів, а до мікроаерофільних бактерій, яка потребує кисню та метаболізму, але водночас є високочутливою до його токсичного ефекту та використовує антиоксидантні системи хазяїна для захисту від оксидних радикалів. За несприятливих умов в організмі людини може трансформуватись у пристосувальні форми (цисти, L-форми), з можливою подальшою реверсією у звичайну спіралеподібну форму. Бліда спірохета ще приховує багато своїх властивостей, що зумовлено складністю виділення її культури, а також тим, що культуральні спірохети значною мірою втрачають свою морфологію і вірулентність [25].

Якщо простежити історію протисифілітичного лікування, то неможливо не визнати, що арсенал лікарських засобів і препаратів, запропонованих для терапії сифілісу, численний і різноманітний. На жаль, вони здебільшого не задоволь-

няли вимог лікарів. Ці лікарські препарати залежно від результатів клінічної апробації або залишались у ряді протисифілітичних засобів, або ставали забутими. Як свідчать численні вітчизняні і зарубіжні медичні хроніки, одними з найдавніших протисифілітичних лікарських засобів були препарати ртуті [13, 41, 48].

Втирання ртутної мазі при сифілісі було найпоширенішим методом лікування, який застосовували в Європі з XV століття. Препарати ртуті внутрішньо вперше було призначено хворим на сифіліс у Росії [41]. Кожний лікар емпірично, згідно з власним клінічним досвідом, застосовував різні дози ртуті, що нерідко призводило до ускладнень, зокрема і з летальним наслідком.

У 1894 році засновник української (київської) наукової школи дерматовенерологів професор М.І. Стуковенков уперше в світі науково обґрунтував методи лікування сифілісу ртутними препаратами та чітко визначив терапевтичні дозові шляхом запропонованої білкової методики виявлення ртуті у біологічних рідинах. Це дало змогу суттєво зменшити кількість ускладнень терапії препаратів ртуті. Методику професора М.І. Стуковенкова широко застосовували лікарі в Росії та Європі протягом кількох десятиліть [4, 12].

У 1962 році препарати ртуті було вилучено з арсеналу рекомендованих протисифілітичних засобів як менш ефективні порівняно з новітніми препаратами, але свою історичну роль ці медикаменти виконали [25].

Кардинально новий підхід до питання лікування сифілісу розпочався з 1909 року, коли німецький лікар і дослідник П. Ерліх запропонував препарат тривалентного миш'яку — «Сальварсан». У 1912 році синтезовано досконаліший препарат миш'яку — «Неосальварсан». З введенням в сифілідологічну практику цих засобів у лікарів з'явилася надія на можливість повного вилікування хворих на сифіліс. Разом з тим ідею П. Ерліха, що ґрунтувалася на принципі терапії шляхом однієї внутрішньовенної ін'єкції «Неосальварсану» (*therapia sterillisans magna*), було відхилено за результатами численних клінічних спостережень. З'явилися літературні повідомлення про рецидиви сифілісу, а також про різні ускладнення та летальні випадки внаслідок застосування «Сальварсану». Та з огляду на достатньо високу терапевтичну дію «Неосальварсану» його було залучено в сифілідологічну практику на кілька десятиліть [4].

У двадцятих роках XX століття було синтезовано низку інших препаратів миш'яку, зокрема «Міосальварсан» (для внутрішньом'язового і підшкірного введення), а також «Стоварсол» та «Осарсол» (для перорального застосування).

Водночас терапевтичний ефект цих препаратів у хворих на сифіліс був значно нижчим порівняно з «Неосальварсаном» [12].

У 1884 році петербурзький професор О.В. Петерсен опублікував повідомлення (газета «Врач», № 16, 1884) про добру терапевтичну дію присипок з азотнокислого закису вісмуту при вторинному сифілісі. Уведення вісмуту в сифілідологічну практику розпочалося тільки 1921 року після публікацій К. Левадігі та Р. Сазерак, які вказували на високу терапевтичну дію вісмутівих сполук у лікуванні сифілісу. У наступні десятиріччя препарати вісмуту дістали широке визнання як ефективні протисифілітичні засоби. Найширше застосовували «Бійохінон», «Бісмоверол», «Пентабісмол».

«Бійохінол» — суспензія яскраво-червоного кольору, складовими якої є 8 % йод-вісмут-хініну у нейтральній персиковій олії. Містить 25 % вісмуту, 56 % йоду і 19 % хініну. Перед застосуванням препарат підігривають на теплій воді, а також ретельно збовтують до рівномірної суспензії. Хворим вводять внутрішньом'язово двоментним способом у верхній зовнішній квадрант стегна 2—3 мл з розрахунку 1 мл на добу, на курс лікування 40—50 мл (08—1,0 г) металевого вісмуту [24].

«Бісмоверол» — суспензія білого кольору, що містить 7,5 % вісмутівій солі моновісмутвинної кислоти в нейтральній персиковій або мигдальній олії. Перед застосуванням препарат підігривають на теплій воді та збовтують. Уводять внутрішньом'язово по 1,5 мл 2 рази на тиждень, на курс лікування 16—20 мл [24].

«Пентабісмол» — водорозчинний препарат вісмуту, містить 47,9 % вісмуту в комплексі з карбоновокислими лугами. Уводять внутрішньом'язово по 2 мл через день, на курс 40—50 мл (в 1 мл 0,01 г металевого вісмуту). Потрібно зазначити, що «Пентабісмол» синтезував 1949 року завідувач кафедри фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту професор М.Н. Туркевич, а запровадив у сифілідологічну практику Г.С. Брансдорф (Львів) [1, 6, 23, 42—45]. Серійно випускали цей препарат з 1960 до 1988 року на Львівському фармацевтичному заводі.

Доволі широко з 30-х років ХХ сторіччя в терапії сифілісу використовували також препарати йоду (йодистий калій, йодистий натрій, настоянка йоду, розчин Люголя). Перорально препарати йоду призначали переважно при пізніх стадіях сифілісу, а також для пробного лікування, з діагностичною метою для диференціювання сифілітичних запальних процесів у вісцеральних органах від неспецифічних [4, 12].

Таким чином, важливі відкриття в терапії сифілісу на початку ХХ сторіччя дали змогу розро-

бити ефективну методику лікування сифілісу. Зокрема, було запропоновано застосування низки послідовних комбінованих курсів (залежно від стадії і форми перебігу інфекції), які передбачали призначення препаратів миш'яку і солей важких металів (вісмут, ртуть, йод) [4, 12].

Відлік нової ери в лікуванні хворих на сифіліс розпочався з п'ятдесятих років ХХ сторіччя після запровадження в медичну практику пеніциліну. Вже перші результати продемонстрували, що цей антибіотик є потужним протисифілітичним препаратом, який перевищує за терапевтичною і трепонемоцидною дією всі відомі до того часу лікувальні засоби. До шістдесятих років ХХ сторіччя методика лікування сифілісу передбачала застосування переміжної схеми (комбіноване призначення антибіотиків пеніцилінового ряду і препаратів вісмуту) [4, 8, 36].

У подальшому препарати солей вісмуту поступово вилучили зі схем лікування хворих на сифіліс. Було запроваджено безперервну (перманентну) схему лікування препаратами групи пеніциліну без препаратів вісмуту. Однак невдовзі після введення в практику цієї перманентної схеми провідні науковці-дерматовенерологи, зокрема і вітчизняні, застерігали про невдачі призначення хворим на сифіліс лише пеніцилінових препаратів. Зокрема, до перманентної схеми рекомендували одночасно вводити антибіотик і препарати вісмуту. Дослідження ефективності лікування антибіотиками одночасно з препаратами вісмуту засвідчило, що така схема терапії не впливала на рівень концентрації пеніциліну в сироватці крові, а хвороба регресувала швидше, ніж у випадках призначення інших схем. Крім того, інтенсивніше негативувалися серологічні реакції [33].

На сучасному етапі основними лікарськими препаратами для етіотропного лікування сифілісу є пеніцилін та його дюрантні препарати [22]. В Україні застосовують такі препарати біосинтетичного пеніциліну: бензилпеніциліна натрієва сіль, бензилпеніциліна новокаїнова сіль; препарати бензатинбензилпеніциліну («Біцилін-1», «Екстенцилін», «Ретарпен»); комбіновані препарати пеніциліну («Біцилін-3», «Біцилін-5»). На тлі терапії пеніциліном хворим також призначають інші антибіотики: тетрацикліни, макроліди, цефалоспорини, але вони є препаратами резерву етіотропної терапії при цій інфекції (клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання, наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009). Це пояснюється тим, що пеніцилін залишається найпотужнішим протисифілітичним засобом. За силою та швидкістю дії на

збудника сифілісу пеніцилін перевершує всі інші протисифілітичні засоби.

Водночас великі надії, які покладали на пеніцилін дерматовенерологи, здійснилися не повністю. Клінічний досвід вказує, що потрібно підвищувати разові та курсові дози пеніциліну, що є свідченням поступового зростання резистентності блідої спірохети до дії цього препарату. Так, у схемах лікування п'ятдесятих років ХХ сторіччя при всіх формах сифілісу рекомендували вводити внутрішньом'язово по 50 тис. ОД кожних 3 год, а нині разова доза пеніциліну сягає 1 млн ОД, початкові курсові дози (2–5 млн ОД) зросли до 60 млн ОД і більше.

Крім регресу клінічних виявів сифілітичної інфекції головним критерієм ефективності етіотропної терапії є показники серологічних реакцій – зв'язування комплекта (РЗК) і мікропреципітації (РМ). Під впливом етіотропної (специфічної) терапії відбувається ерадикація блідих спірохет з організму хворого, що призводить до клінічного одужання та негативації антитільної відповіді, тобто комплексу серологічних реакцій. Разом з тим, як свідчить клінічний досвід, у частини пацієнтів після лікування сифілісу серологічні реакції не повністю негативуються. Кількість таких хворих після лікування водорозчинним пеніциліном становить від 2 до 10 % [2, 25, 55].

Чому в частини хворих на сифіліс після повноцінного специфічного лікування не настає повна негативація реакції зв'язування комплекта? Наскільки великою є вірогідність рецидиву інфекції і чи є потреба в додатковому лікуванні у таких клінічних випадках? Вичерпної відповіді на ці запитання дотепер немає.

Збережена в пацієнтів серопозитивність після лікування дістала назву серорезистентності, але дотепер серед фахівців немає єдиної думки щодо чіткого визначення цього явища. Суперечливість у розумінні серорезистентності частково спричинена тим, що її оцінюють за ступенем позитивності серореакції (від 1+ до 4+), тобто доволі суб'єктивним методом. У міжнародній практиці застосовують напівкількісний метод оцінки негативації серореакцій, зокрема, якщо протягом одного року після закінчення лікування титр антитіл у реакції мікропреципітації знижується в 4 рази і більше, то лікування вважають ефективним, спостереження за пацієнтом припиняють [50, 52].

Водночас розгляд проблеми серорезистентності в останнє десятиліття як у світі, так і в Україні набуває особливої актуальності. Це пов'язано з доволі високим рівнем захворюваності на сифіліс, а також із введенням у схеми ліку-

вання хворих дюртанних препаратів бензатинпеніциліну («Ретарпен», «Екстенцилін»).

В Україні катастрофічне зростання рівня захворюваності на сифіліс розпочалося з розпадом СРСР. Так, 1989 року відповідний показник в Україні становив 4,2 на 100 тис. населення, в 1994-му – 69,0 на 100 тис. населення, а в 1997-му – 147,1 на 100 тис. населення. У 1997 році ситуацію з рівнем захворюваності на сифіліс в Україні експерти ВООЗ визначили як епідемію. З 1995 року в Україні запроваджено амбулаторне (синдромне) лікування хворих на сифіліс дюртанними препаратами бензатинпеніциліну («Ретарпен», «Екстенцилін»), що дало змогу суттєво знизити рівень епідеміологічного напруження. Показники рівня захворюваності на сифіліс у 2006 році становили 34,3 на 100 тис. населення, у 2007-му – 29,9 на 100 тис., у 2008-му – 29,5 на 100 тис. населення.

Перші результати широкого застосування дюртанних препаратів бензатинпеніциліну були доволі оптимістичними. Потрібно зауважити, що «Ретарпен», «Екстенцилін» ефективні при ранніх формах сифілісу (первинний, вторинний свіжий). Серорезистентність після застосування цих препаратів, за даними різних авторів, становила від 1,7 до 10 %, тобто не перевищувала відповідних показників лікування водорозчинним пеніциліном. Водночас серед пацієнтів із вторинним рецидивним та раннім прихованим сифілісом, яким призначали «Екстенцилін», серорезистентність реєстрували в 49 та 57 % випадках відповідно [2, 15, 30]. Негативація серореакцій через 2–2,5 року після лікування «Екстенциліном» хворих на вторинний рецидивний і ранній прихований сифіліс наставала тільки в 70 і 77 % відповідно [52].

Останніми роками з'явилися також публікації, автори яких вказують на випадки раннього розвитку нейросифілісу у хворих, які лікувалися «Екстенциліном» або «Ретарпеном» при вторинному рецидивному та ранньому прихованому сифілісі. Це пояснюється недостатнім проникненням цих антибіотиків у спинномозкову рідину [7, 30, 35, 50].

Крім того, важливим у клінічному аспекті є ще одне питання, пов'язане із серорезистентністю. Зокрема, чи впливає тривале збереження позитивних серологічних реакцій після лікування на загальний стан здоров'я пацієнтів? За даними окремих дослідників, які вивчали показники здоров'я у хворих з позитивними реакціями стандартного серологічного комплексу через 15–20 років після завершення специфічного лікування, частота порушень у психосоматичній сфері, а також уражень серцево-судинної

і нервової систем у цих осіб вірогідно перевищувала відповідні показники порівняно з групою осіб, які перехворіли на сифіліс з подальшою повною негативацією серореакцій [7, 52, 55].

На сьогодні науковці-дерматовенерологи висловлюють дві провідні точки зору щодо виникнення серорезистентності. Зокрема, одні вважають, що за умов введення низьких доз антибіотика та переривання лікування повного знищення блідих спірохет не відбувається, частина з них перетворюється у своєрідні форми, так звані цисти або L-форми. Стійкі до дії антибіотиків, цисти спроможні персистувати в організмі хворого протягом невизначено тривалого часу та сприяти підтриманню позитивних серологічних реакцій. На думку інших дослідників, серорезистентність при сифілісі пов'язана з формуванням так званих антиідіотипних антитіл, тобто вторинних антитіл, які утворюються у відповідь на появу протитрепонемних антитіл. За такого варіанта розвитку серорезистентності збудника інфекції немає в організмі, що не потребує додаткового лікування [21, 25, 29, 52].

Таким чином, наукова дискусійність питання серорезистентності переходить у практичну площину, зокрема вирішення питання щодо доцільності призначення додаткового лікування. На думку багатьох провідних науковців-дерматовенерологів, це питання потрібно вирішувати індивідуалізовано в кожному клінічному випадку після ідентифікації специфічних маркерів персистуючої інфекції. Одним з них є протитрепонемний імуноглобулін класу М (IgM), який належить до основних видоспецифічних білкових антигенів блідих трепонем і з'являється у крові хворого на сифіліс уже через 10–14 днів після інфікування. Повноцінна специфічна терапія ранніх форм сифілісу дає змогу досягти зникнення протитрепонемних IgM через 3–12 міс, а лікування пізніх форм інфекції — через 12–24 міс. Виявлення протитрепонемних IgM в осіб зі стійкими позитивними серологічними реакціями є важливим для визначення активності інфекційного процесу й тактики подальшого лікування [2, 3, 31].

Теоретично виявлення специфічних антитіл класу IgM у пацієнтів із серорезистентністю після завершення специфічної терапії є показанням для призначення додаткового специфічного лікування. Цілком правомірним є і таке практичне запитання. Якщо після завершення специфічної терапії IgM не знайдено, то чи означає це, що пацієнти із серорезистентністю не

потребують додаткового лікування? Однозначної відповіді на це запитання немає. Виявлення IgM вказує на «напруженість» інфекції, зокрема про наявність в організмі спіралеподібних форм блідої спірохети, а в разі домінування персистуючих форм збудника інфекції специфічних антитіл IgM може не бути. Водночас через певний час ці персистенти знову можуть реверсувати у спіралеподібні форми і, як наслідок, знову виявлятимуться IgM. У відповідному аспекті постає ще одне питання — щодо відповідальності лікаря, який на підставі встановленої відсутності IgM в осіб із серорезистентністю не проводить їм додаткового специфічного лікування. Сьогодні відповідь на це запитання є неоднозначною. До того часу, поки на підставі поглиблених клініко-лабораторних досліджень, проведених на засадах доказової медицини, не буде визначено вірогідності відповідного методу оцінки серорезистентності після специфічного лікування сифілісу, орієнтир на IgM для визначення потреби в додатковому лікуванні є недостовірним [2, 3, 18, 50].

На сучасному етапі додаткове специфічне лікування при серорезистентності рекомендовано проводити водорозчинним пеніциліном. Останніми роками також застосовують антибіотик цефалоспоринового ряду 3-го покоління — цефтриаксон [52]. Крім того, при серорезистентності окремі дослідники рекомендують додаткову комбіновану терапію, зокрема із застосуванням антибіотика широкого спектра дії — доксицикліну або антибіотика пеніцилінового ряду — ампіциліну, а також паралельних автотрансфузій крові, опромінених ультрафіолетом, та гепатопротекторів («Ессенціале форте») [21, 22].

Водночас, як свідчать результати клінічних спостережень, запропоновані на сьогодні додаткові методи специфічної терапії серорезистентності є недостатньо ефективними, що потребує пошуку нових засобів або повернення повністю вилучених зі схем лікування хворих на сифіліс препаратів вісмуту.

Враховуючи доведену в минулі десятиліття високу етіотропну (трепонемоцидну) дію препаратів вісмуту («Бійохінол», «Бісверол», «Пентабісмол»), розроблення та запровадження у сифілідологічну практику цих засобів, синтезованих із залученням новітніх нанотехнологій, відкриває нові терапевтичні горизонти щодо підвищення ефективності антибіотикотерапії при пізніх формах сифілісу та запобігання розвитку серорезистентності, що має вагомий медичний і соціальний значення.

Список літератури

- Авторское свидетельство № 126483 (СССР). Приоритет от 01.03.1960 г. Способ получения стабильных в воде комплексных соединений висмута. Львовский медицинский институт: Авт. изобр. Н.М. Туркевич.
- Аковбян В.А. Серорезистентность при сифилисе: оценка состояния на основе принципов доказательной медицины / *Мат. научно-практ. конф. ММА им. И.М. Сеченова (27–28 ноября 2003)*.— М., 2003.— С. 4–5.
- Аковбян В.А., Нестеренко В.Г., Петренко Л.А., Устенко Н.С. Гипердиагностика серорезистентности: причины и действия / *Тез. науч. работ IV Всерос. съезда дерматовенерол.*— М., 2005.— Т. II.— С. 57.
- Аставацатуров К.С. Сифилис, его диагностика и лечение.— М.: Медицина, 1971.— 431 с.
- Бохонов Б.Б., Юхин Ю.М. Синтез наноразмерных частиц висмута и серебра / *Тез. докл. научно-практ. конф. с междунар. участием «Нанотехнологии и наноматериалы в биологии и медицине»*.— Новосибирск, 2007.— СибУПК.— С. 65.
- Брансдорф Г.С. Экспериментальное изучение токсической и терапевтической эффективности пентабисмола // *Фармакол. и токсикол.*— 1957.— Т. 20, № 3.— С. 74–77.
- Бычкова Н.Ю., Казакова Н.Б., Гамулина Е.Б. Специфические поражения нервной системы при серорезистентности / *Тез. науч. работ I Рос. конгр. дерматовенерол.*— СПб, 2003.— Т. II.— С. 50.
- Венерические болезни / Под ред. проф. О.К. Шапошников.— М.: Медицина, 1980.— 534 с.
- Гладченко Г.О., Карачевцев М.В., Валеев В.А., Леонтьев В.С. Адсорбция и гибридизация природных и синтетических нуклеиновых кислот на одностенных углеродных нанотрубках / *Мат. наук.-практ. конф. «Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології» (21–23 листопада 2007)*.— К., 2007.— С. 420.
- Глуценко Н.Н., Богословская И.П., Ольховская И.П. // *Химическая физика*.— 2002.— Т. 21, № 4.— С. 79–85.
- Головин Ю.А. Введение в нанотехнику. Машиностроение.— М., 2007.— 496 с.
- Григорьев П.С. Учебник венерических болезней.— М.; Л.: Изд-во биологической и медицинской литературы, 1934.— 436 с.
- Груздев Г.Ф. Русские рукописные лечебники.— Ленинград, 1946.— 264 с.
- Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии.— М.: Физматлит.— 416 с.
- Дмитриев Г.А. К вопросу о серорезистентности при сифилисе // *Consilium Medicum*.— М., 2003.— № 5 (3).— С. 152–154.
- Дубок В.А., Шинкарук А.В. Классификация биологических свойств неорганических биоматериалов как основа их усовершенствования и применения / *Мат. наук.-практ. конф. «Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології» (21–23 листопада 2007)*.— К., 2007.— С. 24.
- Заболотный Д.К., Маслаковец П.П. Наблюдения над движениями и склеиванием бледной спирохеты (*Spirochaeta pallida*) // *Рус. врач.*— 1907.— № 11.— С. 361.
- Киселева Г.А., Ткачев В.Н., Беднова В.Н. Сравнительное изучение чувствительности и специфичности трех иммуноферментных тест-систем, предназначенных для выявления иммуноглобулинов класса М к возбудителю сифилиса // *Вест. дерматол. и венерол.*— 2000.— № 4.— С. 6–7.
- Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию: Пер. с япон.— М.: Бинном., 2005.— 134 с.
- Кузнецова К.В., Михайлов К.Ю., Юхин Ю.М. Термическое превращение формиатов висмута / *Тез. док. II Всероссийской конференции по наноматериалам*.— Новосибирск, 2007.— С. 183.
- Мавров Г.И. Серорезистентный сифилис: диагностика, лечение, профилактика.— Харьков, 2002.— 19 с.
- Мавров И.И. Половые болезни: Руководство для врачей.— Харьков, 2002.— 788 с.
- Маслов П.Е., Петрушевский С.И., Белякова А.Г. Новый русский водорастворимый препарат висмута — пентабисмол в лечении сифилиса // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 1997.— Т. 31, № 3.— С. 32–35.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства.— 14 изд.— М.: Новая Волна, 2000.— 608 с.
- Милич М.В. Эволюция сифилиса.— М.: Медицина, 1987.— 158 с.
- Михайлов К.Ю. Физико-химические свойства и термические превращения лауратов висмута: Авт. дис. ...канд. физ.-мат. наук.— Новосибирск, СибУПК.— 2005.— 25 с.
- Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине — первые шаги // *Вісн. фармакол. і фармації*.— 2007.— № 12.— С. 5–13.
- Мыскин В.С., Лосева О.К., Катунин Г.Л. Серорезистентность при сифилисе в практике дерматовенеролога // *Заболевания, передаваемые половым путем*.— М., 2003.— № 2.— С. 24–26.
- Назаров П.Г., Старченко М.Е., Касаткин Е.В. и др. Новая концепция формирования серорезистентности при сифилисе // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 1996.— № 6.— С. 17–19.
- Нестеренко В.Г., Аковбян В.А., Петренко Л.А. и др. Серорезистентность после лечения сифилиса: дюрантные пенициллины и новый серологический диагностический комплекс // *Рос. журн. кожн. и венерич. болезней*.— 2005.— № 4.— С. 12–16.
- Пономаренко Н.М., Дерев'яно Л.А. Використання ІФА-IgM-тесту типу «захоплення антител» у клініко-серологічній оцінці немовлят від матерів з позитивними серологічними реакціями на сифіліс // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.*— 2004.— № 3–4 (7).— С. 252–255.
- Популярная библиотека химических элементов / Под ред. И.В. Петрянова-Соколова.— М.: Наука, 1977.— 332 с.
- Потоцкий И.И., Богданович С.Н. Опыт сокращенного срока лечения заразных форм сифилиса // *Врачебное дело*.— 1968.— № 2.— С. 93–97.
- Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р.
- Прохоренков В.И., Аковбян В.А. Серорезистентность после проведенного лечения сифилиса: болезнь или состояние // *Consilium Medicum*.— 2002.— № 4.— С. 260–262.
- Родионов А.Н. Сифилис: Руководство для врачей.— СПб: Питер, 2000.— 288 с.
- Розенфельд Л.Г., Дубок В.А., Брик А.Б., Шинкарук А.В. Биоактивный керамический наноконкомпозит синтетический и перспективы его применения для пластики костной ткани // *Мистецтво лікування*.— 2008.— № 4 (50).— С. 68–71.
- Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман И.С., Мовчан Б.О. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику // *Укр. мед. часопис*.— 2008.— № 5 (67).— С. 63–68.
- Романова Н.В. Загальна та неорганічна хімія.— К.: Перун, 2002.— 480 с.
- Сергеев Г.Б. Нанохимия.— 2-е изд., испр. и доп.— М.: Изд-во МГУ, 2007.— 336 с.
- Скороходов Л.Я. История русской медицины.— Л., 1926.— 406 с.
- Туркевич М.М. Властивості і будова пентабісмолу // *Фармацевт. журн.*— 1963.— Т. 18.— С. 30–31.
- Туркевич Н.М. Синтез пентабисмола // *Медицинская радиология*.— 1961.— № 6.— С. 24–25.
- Туркевич Н.М. Комплексное соединение цитрата висмута с аммиаком // *Укр. хим. журн.*— 1949.— Т. 15, № 2.— С. 248–252.
- Туркевич Н.М. Комплексные соединения висмута с цитратами // *Укр. хим. журн.*— 1949.— Т. 15, № 2.— С. 253–257.
- Тухтаев Р.К., Юхин Ю.М., Удалова Т.А. и др. Химия твердого тела: монокристаллы, наноматериалы, нанотехнологии / *Тез. докл. IX Междунар. научно-практ. конф.*— Кисловодск; Ставрополь: СевКавГТУ, 2009.— С. 427.

47. Фигуровский Н.А. Открытие элементов и происхождение их названий.— М.: Наука, 1970.— 204 с.
48. Фракасторо Д. О сифилисе: Пер. с итал.— М.: Медгиз, 1956.— 286 с.
49. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи.— М.: Медицина, 1986.— 300 с.
50. Чеботарев В.В., Земцов М.А., Павлик А.В., Чеботарева Н.В. Проблема серорезистентности у больных сифилисом, леченных по современным методикам // Клини. дерматол. и венерол.— 2006.— № 2.— С. 101—106.
51. Чекман І.С., Дорошенко А.М., Загородній М.І. Металічні наноскорини — експериментально-клінічні основи // Укр. мед. часоп.— 2009.— № 70 (2).— С. 99—103.
52. Чимитова И.А. Серорезистентный сифилис и обоснование применения цефалоспоринов III поколения цефтриаксона в лечении этого состояния: Авт. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2000.— 22 с.
53. Юхин Ю.М., Даминова Т.В., Афонина Л.И. и др. Синтез соединений висмута (III) для медицины // Химия в интересах устойчивого развития.— 2004.— Т. 12, № 3.— С. 401—408.
54. Юхин Ю.М., Михайлов К.Ю., Бохонов Б.Б. и др. Синтез оксигидрохлората висмута (III) // Химия в интересах устойчивого развития.— 2004.— Т. 12, № 3.— С. 409—415.
55. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Миловидова Е.В. К проблеме серорезистентности: теория и практика. Сб. научн. работ «Проблемы дерматовенерологии и косметологии на рубеже XXI века».— Владивосток, 2001.— С. 97—101.
56. Asterita Mary Frances. Physical exercise, nutrition and stress.— Praeger Publishers.— 1986.— 216 p.
57. Bonamigo R.R., Leite C.S., Wagner M., Bakos L. Rosacea and Helicobacter pylori: interference of systemic antibiotic in the study of possible association // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2000.— Vol. 14.— P. 424—425.
58. Briand G.G., Burford N., Cameron T.S. et al. Defining and controlling the aminoethanethiolate chemistry of bismuth (III): Synthesis and comprehensive characterization of the homologous thiolatobismuth series // J. Am. Chem. Soc.— 1998.— Vol. 120.— P. 11374—11379.
59. Cantos G., Barbieri C.L., Lacomini M. et al. Synthesis of antimony complexes of yeast monnan and mannan-derivatives and their effect on leishmanis-infected macrophages // Biochem. J.— 1993.— Vol. 289.— P. 155—160.
60. Caruthers S.D., Wickline S., Lanza G. Nanotechnological applications in medicine // Curr. Opin. Biotechnol.— 2007.— Vol. 18, N 1.— P. 26—30.
61. Chan T.L., Tiago M., Kaxiras E., Chelikowsky J. Size limits on doping phosphorus into silicon nanocrystals // Nano Lett.— 2008.— Vol. 8, N 2.— P. 596—600.
62. Fang J., Stokes K.L., Zhou W.L., Murray C.B., O'Connor C.J. Nanometer-sized Bismuth Crystallites Synthesized from a High-temperature Reducing System // Mat. Res. Soc. Symp. Proc.— Vol. 676.— 2001.— Materials Research Society. PY8. 9.1 — Y 8.9.6.
63. Garcia M.A., Merino J., Fernandez Pinel E. et al. Magnetic properties of ZnO nanoparticles // Nano Lett.— 2007.— Vol. 7, N 6.— P. 1489—1494.
64. Garitaonandia J.S., Insausti M., Goikolea E. et al. Chemically induced permanent magnetism in Au, Ag, and Cu nanoparticles: localization of the magnetism by element selective techniques // Nano Lett.— Vol. 8, N 2.— P. 661—667.
65. Gordon A.T., Lutz G., Boninger M., Cooper R. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation // Am. J. Phys. Med. Rehabil.— 2007.— Vol. 86, N 3.— P. 225—241.
66. Greenwood N.N., Earnshaw A. Chemistry of the elements.— 2nd edn.— Reed Educational and Professional Publishing Ltd., 1997.— 553 p.
67. Jain K.K. Applications of nanobiotechnology in clinical diagnostics // Clin. Chem.— 2007.— Vol. 53, N 11.— P. 2002—2009.
68. Jia R.R., Wu C.P., Yang Y.X. et al. Preparation of new amino acid complex nanoparticles of bismuth and leucine // Nano Lett.— 2005.— Vol. 28.— P. 409—412.
69. Kopf-Mair P., Klapotka T. Antitumor activity of some organometallic bismuth (III) thiolates // Inorg. Chem. Acta.— 1988.— Vol. 152.— P. 49—52.
70. Lambert J.R. Pharmacology of bismuth-containing compounds // Rev. Infect. Dis.— 1991.— Vol. 13 (suppl. 8).— P. 691—695.
71. Laurent S., Forge D., Port M. et al. magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterization, and biological applications // Chem. Rev.— 2008.— Vol. 108, N 6.— P. 2064—2110.
72. Laval J.M., Mazeran P., Thomas D. Nanobiotechnology and its role in the development of new analytical devices // Analyst.— 2000.— Vol. 125, N 1.— P. 29—33.
73. Li Y., Wang J., Deng Z., Wu Y. et al. Bismuth nanotubes: A rational low-temperature synthetic route // J. Am. Chem. Soc.— 2001.— Vol. 123.— P. 9904—9905.
74. Lok C.N., Ho C.M., Chen R. et al. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities // J. Biol. Inorg. Chem.— 2007.— Vol. 12, N 4.— P. 527—534.
75. Megraud F. Basis for the management of Drug-resistant Helicobacter pylori infection // Drugs.— 2004.— Vol. 64.— P. 1893—1904.
76. Peek L.J., Middaugh C., Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery // Anv. Drug Deliv. Rev.— 2008.— Vol. 60, N 8.— P. 915—928.
77. Rehora A., Drago F. Helicobacter pylori and rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2000.— Vol. 43, N 5.— P. 884.

В.И. Степаненко, И.С. Чекман, В.Г. Коляденко, Б.Т. Глухенький,
Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова, О.П. Горпинич, А.Ю. Туркевич

Нанотехнологии, наномедицина.

Новые терапевтические горизонты

применения нановисмута в комплексном лечении

поздних форм сифилитической инфекции

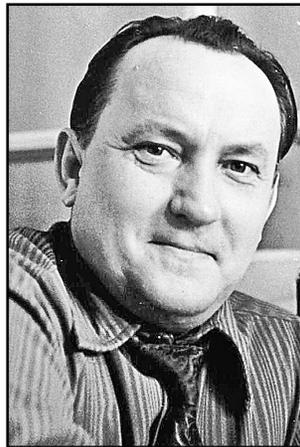
В статье обобщены литературные данные о физических и химических свойствах висмута, а также фармакологических свойствах лекарственных препаратов, содержащих соли висмута, при их применении в терапии некоторых кожных заболеваний и сифилитической инфекции. Приведен обзор методов синтеза наночастиц висмута и их биологической активности. Рассмотрены перспективы применения в дерматологической и сифилидологической практике новых фармацевтических препаратов, содержащих наночастицы висмута.

V.I. Stepanenko, I.S. Chekman, V.G. Kolyadenko, B.T. Glushenkiy,
R.L. Stepanenko, T.S. Konavalova, O.P. Gorpinich, A.Yu. Tyrckevich

Nanotechnology, nanomedicine.

New therapeutical ways of treatment with nanobismuth in the complex treatment of late syphilitic infection

Literary data regarding physical and chemical properties of bismuth and pharmacological properties of drugs which contains of bismuth salts in treatment of some dermatological diseases and syphilis infection were summarized. Was summarized methods of synthesis nanobismuth and its biological activities. Examined future perspectives of using new drugs contains of nanobismuth in dermatological practice.



Памяти профессора Юрия Алексеевича Родина

4 декабря 2009 года ушел из жизни доктор медицинских наук профессор Юрий Алексеевич Родин.

Профессор Ю.А. Родин прошел достойный трудовой путь, сорок лет из которого было посвящено развитию дерматовенерологии.

После окончания Красноярского медицинского института в 1952 году работал заведующим сельским врачебным участком села Белокуриха Алтайского края.

С 1952 по 1960 год Юрий Алексеевич был призван в Советскую Армию, где служил в частях ВВС Северного Флота и демобилизовался с должности старшего врача авиационного полка в звании майора медицинской службы.

Научный путь профессора Родина начался с клинической ординатуры на кафедре кожных и венерических болезней Волгоградского медицинского института в 1960 году. После клинической ординатуры работал ассистентом кафедры и в 1966 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Клинические, гематологические, гистологические и гистохимические исследования при некоторых формах эксфолиативных эритродермий». В 1971 году в Киевском медицинском институте Ю.А. Родин успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «К вопросу о роли иммунологических реакций в патогенезе вторичных эритродермий». В 1972 году Юрий Алексеевич получил ученое звание профессора и был избран заведующим кафедрой кожных и венерических болезней Крымского медицинского института.

Профессор Ю.А. Родин — автор 110 научных работ по различным направлениям дерматовенерологии, 8 рационализаторских предложений и 1 изобретения. Прекрасный, опытный педагог, под его руководством выполнено 12 кандидатских диссертаций, 1 — докторская и 4 работы на звание магистра медицины.

Юрий Алексеевич принимал активное участие во всех сферах научной и общественной жизни. Он являлся членом президиума Украинского республиканского общества дерматовенерологов, председателем научно-практического общества дерматовенерологов Автономной Республики Крым, членом аттестационной комиссии при Минздраве Автономной Республики Крым.

Профессор Ю.А. Родин награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

Его имя занесено в Крымский альманах «ЖЗЛК. Пятьсот личностей Крыма». Он сделал весомый вклад в развитие отечественной дерматовенерологии.

Доброжелательность в общении, сердечная теплота и доброта были отличительными качествами Юрия Алексеевича, которые снискали ему искреннее уважение студентов, учеников и коллег. Светлая память о Юрии Алексеевиче Родине навсегда сохранится в сердцах родных, коллег и всех знавших его людей.

Коллеги Юрия Алексеевича глубоко скорбят по поводу его кончины и выражают сочувствие родным и близким.



Пам'яті професора Олександри Василівни Буянової

13 січня 2010 року на 46-му році життя перестало битися серце перспективного вченого, педагога, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри дерматовенерології Івано-Франківського національного медичного університету, члена президії УАЛДВК, голови обласного осередку Асоціації дерматовенерологів і косметологів України Олександри Василівни Буянової.

Короткий життєвий шлях її був цілеспрямованим і науково плідним. Народилася Олександра Буянова 1 серпня 1964 року в Івано-Франківську. 1981 року закінчила із золотою медаллю середню школу і вступила на медичний факультет Івано-Франківського державного медичного інституту. Любов до медицини прищепила мама, Галина Олександрівна, заслужений лікар України, а організаторські здібності успадкувала від тата Василя Остаповича, відомого на Прикарпатті керівника і громадського діяча. В студентські роки Олександра Василівна активно працювала в студентському науковому товаристві, пізніше, з 2002 до 2006 року, була його науковим керівником. Після закінчення з відзнакою вузу вчена рада рекомендувала Олександру Буянову як перспективного науковця на наукову роботу. З 1987 до 1990 року навчалася в аспірантурі при кафедрі нормальної анатомії. Достроково успішно захистила кандидатську дисертацію на тему «Морфофункціональные изменения в почках при дозированном сужении почечной вены и при восстановлении оттока крови от органов».

Мрія про лікарську діяльність, фах лікаря-дерматолога не залишала Олександру Василівну. У 1990 році її обрано асистентом, а з 1994 року — доцентом кафедри дерматології. Поєднуючи практичну і наукову діяльність, Олександра Бу-

янова успішно захищає у 2000 році докторську дисертацію на тему «Мікроциркуляторне русло шкіри в нормі та при грибовидному мікозі». З 2001 року завідувала кафедрою, а в 2002 році присвоєно вчене звання професора.

Головні напрями наукових досліджень: ультраструктура шкіри в нормі та патології, сучасні аспекти етіопатогенезу, клініки та лікування хронічних дерматозів. Професор О.В. Буянова — автор двох монографій та понад 80 наукових праць, учасник міжнародних з'їздів та всеукраїнських конференцій. Під її керівництвом захищено 6 кандидатських дисертацій. О.В. Буянова була членом спеціалізованої вченої ради Д 26.003.02 при Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця із захисту кандидатських і докторських дисертацій, наукової комісії ІФНМУ, головою Івано-Франківського обласного осередку УАЛДВК, обласним позаштатним дерматовенерологом, членом редколегії кількох фахових журналів.

О.В. Буянова багато енергії та сил віддавала підготовці лікарів і наукових працівників. Її лекції мали великий успіх серед студентів, лікарів, курсантів. Значну увагу вона приділяла залученню практичних лікарів до наукових досліджень, участі у науково-практичних конференціях, симпозіумах.

Олександра Василівна залишається в нашій пам'яті висококваліфікованим вченим, педагогом, лікарем та чудовою чуйною людиною.

Дерматовенерологи Прикарпаття, Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів України глибоко сумують з приводу передчасної смерті Олександри Василівни Буянової і висловлюють щире співчуття родині.

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте гарантовано отримувати **«Український журнал дерматології, венерології, косметології»** у **2010 році**, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 155, передплатний індекс 23965; вартість одного номера 21 гривня 76 копійок);
- у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. В призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату та заповнену анкету читача надішліть на адресу: *01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а*
Редакція «Українського журналу дерматології, венерології, косметології».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (044) 465-30-83.

Анкета читача

Прізвище, ім'я, по батькові _____

Спеціальність, науковий ступінь та звання _____

Місце роботи, посада _____

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) _____

Телефон _____ Адреса електронної пошти (e-mail) _____



Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач		Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																									
Код:		Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																			
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського журналу дерматології, венерології, косметології»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач		Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																									
Код:		Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																			
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського журналу дерматології, венерології, косметології»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

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

Статті публікуються українською або російською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців); ключові слова — від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті;
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;
- таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них мають бути менші ніж п'ятирічної давнини);
- резюме (якщо стаття написана українською мовою, то резюме має бути російською та англійською мовами, переклад має бути якісний і точний) повинно містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст обсягом не більшим ніж 0,5 сторінки;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см.

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери та в лапках.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

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

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. 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 глутатіонової 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., 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.).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

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

E-mail: vitapol@i.com.ua

ПЕРЕДПЛАТА

Шановні читачі!

Передплату на «Український журнал дерматології, венерології, косметології» можна здійснити в усіх поштових відділеннях України.

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 23965