

ISSN 1727-5725

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-  
дерматовенерологів і косметологів

№ 2 (37)  
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



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

Ukrainian Journal of  
Dermatology, Venerology,  
Cosmetology

Scientific and practical journal

[WWW.UJDVK.COM.UA](http://WWW.UJDVK.COM.UA)

[WWW.VITAPOL.COM.UA](http://WWW.VITAPOL.COM.UA)

## Засновники

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ  
Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів  
ПП «ІНПОЛ АТМ»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

## ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

### Москаленко В. Ф.

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

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13586-2560ПР від 16.01.2008 р.

## 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 №8 від 27.05.2010 р.

## Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

## Керівник проекту

Поліщук А. В.

## Відповідальний секретар

Берник О. М.

## Літературний редактор

Кашнікова Р. Д.

## Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність — 4 рази на рік

## Друк

ТОВ «ВБ «Авангост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої  
справи ДК №1480 від 26.03.2003 р.  
Підписано до друку 04.06.2010 р.  
Замовлення №0210Д  
Ум. друк. арк. 14,88  
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](mailto:vitalpol@i.com.ua)

## 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:

Айзятұлов Р. Ф. (Донецьк)

Андрашко Ю. В. (Ужгород)

Афоніна Г. Б. (США)

Бочаров В. А. (Запоріжжя)

Волощенко І. І. (Київ)

Галнікіна С. О. (Тернопіль)

Глінський Вецлав (Польща)

Городиловський Н. Є. (Львів)

Грандо Сергій (США)

Гребенніков В. А. (Росія)

Гуркевич Ганна (Польща)

Дащук А. М. (Харків)

Дудченко М. О. (Полтава)

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)

Фучіжи 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

## ПРИВІТАННЯ

- 5 Служіння народу  
(до 65-річчя Перемоги у Великій Вітчизняній війні 1941—1945 років)
- 7 Історія та сьогодення дерматовенерологічної служби Тернопільщини  
(до 70-річчя обласного шкірно-венерологічного диспансеру)

## ДЕРМАТОЛОГІЯ

- 9 Застосування сучасних зволожувальних засобів  
у зовнішній терапії атопічного дерматиту  
**Л.А. Болотна**
- 14 Застосування топічного стероїду — препарату «Мометазон™»  
у лікуванні хворих на алергодерматози  
**В.І. Степаненко, В.В. Короленко, С.В. Іванов**
- 17 Современные представления о паховых дерматофитиях:  
этиология, эпидемиология, клиника и эффективная терапия  
**А.А. Халдин, В.Ю. Сергеев, И.М. Изюмова**
- 23 Современные возможности и ближайшие перспективы  
в лечении бактериальных инфекций кожи  
**Т.В. Святенко, М.А. Николайчук, А.А. Франкенберг**
- 29 Место антигистаминных препаратов в терапии  
зудящих дерматозов аллергического генеза  
**Л.А. Болотная**
- 35 Случай саркомы Капоши  
**А.И. Чоботарь, Л.В. Томенко**
- 38 Активність аденілат- і гуанілатциклазної месенджерної системи  
у хворих на ізольовану та поєднану з гіпертензією псоріатичну хворобу  
**А.М. Біловол**
- 42 Артропатичний псоріаз: проблемні питання діагностики та диференціації  
Частина 1  
**О.О. Сизон, В.І. Степаненко**
- 51 Характер липидно-фосфолипидных нарушений у больных псориазом  
**Р.К. Кешилева, А.Б. Рахматов**

## КОСМЕТОЛОГІЯ

- 57 Лупа як дерматокосметологічна проблема  
та її лікування в сучасних умовах  
**Підготував В.В. Короленко**
- 61 Базисная терапия при атопическом дерматите  
с применением жирного крема «Клобаза»  
**В.А. Клименко, Л.М. Адарюкова, Е.В. Давиденко,  
Т.С. Котовщикова, А.А. Соколова**

- 64 Сравнительное клинко-морфологическое исследование влияния на кожу двух препаратов на основе гиалуроновой кислоты  
**И.В. Лискина, Н.Н. Деркач, С.Д. Кузовкова**

## МІКОЛОГІЯ

- 71 Особенности терапии осложненных форм онихомикозов у больных с ВИЧ-инфекцией и другой сопутствующей патологией  
**В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн, В.В. Горбунцов, К.В. Семенуха, Д.Г. Башмаков**
- 77 Лечение поверхностных микозов гладкой кожи кремом «Экзодерил»  
**О.А. Прилуто, Д.В. Прохоров**

## ВЕНЕРОЛОГІЯ

- 80 Застосування валацикловіру в лікуванні хворих на лабіальний герпес  
**В.В. Короленко**
- 83 Папіломавірусна генітальна інфекція у жінок: розповсюдженість, етіопатогенез, форми клінічного перебігу, діагностика, показники імунного статусу організму хворих  
**Р.Л. Степаненко**
- 106 Распределение групп крови системы АВО среди женщин репродуктивного возраста и беременных с сифилисом  
**Л.М. Мамедова**
- 109 Модифицирующее влияние полового диморфизма на проявление серорезистентного сифилиса  
**О.А. Прилуто, Г.П. Чинов, Н.В. Кравченко**
- 113 Трихомоноз беременных и новорожденных  
Часть 2  
**Г.И. Мавров, Т.В. Осинская**

## З'їзди, конгреси, конференції

- 121 7-й весенний симпозиум Европейской академии дерматологии и венерологии  
**Підготувала Е.В. Коляденко**

## З історії дерматовенерології

- 123 Первые годы существования госпитальной дерматологической клиники (из записок профессора М.И. Стуковенкова)

## ПАМ'ЯТІ КОЛЕГИ

- 125 Пам'яті Наталії Олексіївни Радзиховської

- 126 ДО УВАГИ АВТОРІВ

До 65-річчя Перемоги у Великій Вітчизняній війні 1941—1945 років

## Служіння народу

Ветерану Великої Вітчизняної війни,  
старійшині дерматовенерології,  
заслуженому лікарю України  
Костянтину Семеновичу Олійнику  
присвячується



Зі своїх неповних 87 років життя мало не 60 літ лікар Цюрупинської районної лікарні Костянтин Семенович Олійник віддав своїй улюбленій справі — дерматовенерології.

Народився Костянтин Семенович у серпні 1923 року в селі Доброводи Чабанського району Черкаської області.

Життя цієї людини тяжке, тернисте і водночас цікаве. Доля не шкодувала для нього випробувань. Головним із них була участь у Великій Вітчизняній війні 1941—1945 років. Майже одразу по закінченні школи з липня 1941 року і до квітня 1945-го брав участь в бойових діях у складі 49-ї стрілецької гвардійської дивізії під командуванням генерала Василя Маргелова. Звільняв від фашистів і Херсонщину — край, якому згодом віддав майже 60 років свого життя, практично увесь трудовий шлях. Тяжке поранення обох ніг у квітні 1945 року на полях Угорщини перервало його переможний шлях до Берліна. Завдяки майже піврічному безперервному лікуванню ноги вдалося зберегти.

Без довгих роздумів колишній червоноармієць К.С. Олійник вступає до Дніпропетровського державного медичного інституту. Згодом у 1951 році успішно його закінчує і здобуває спеціальність «Лікувальна справа». За направленням працює на Херсонщині. Здібного лікаря, учасника війни майже одразу призначили організатором охорони здоров'я — керівником районної ланки. Спочатку в колишньому Новомаячківському, а згодом у Цюрупинському районі.

Майже 27 років К.С. Олійник обіймав посаду головного лікаря. Як організатор охорони здоров'я багато зусиль доклав до створення матеріально-технічної бази системи охорони здоров'я:

побудував Новомаячковський районний протитуберкульозний диспансер, три дільничні лікарні, лікувальний комплекс з поліклінікою Цюрупинської центральної районної лікарні.

За роки діяльності на посаді головного лікаря Цюрупинської ЦРЛ досяг значного поліпшення рівня медичної допомоги. За організацією безоплатного донорства, медичного обслуговування ветеранів Великої Вітчизняної війни, дерматовенерологічної допомоги населенню лікарню неодноразово визнавали найкращою в області. Увесь цей час організаційну роботу К.С. Олійник поєднував з практикою районного дерматовенеролога.

У 1978 році головний лікар Костянтин Семенович як інвалід Великої Вітчизняної війни пішов на пенсію. Але улюбленої справи не залишив. З того часу і до сьогоднішнього дня працює дерматовенерологом Цюрупинської районної лікарні. За майже 60-річну професійну діяльність Костянтин Семенович зарекомендував себе як здібний організатор медичної справи, висококваліфікований спеціаліст.

Фактично К.С. Олійник створив районну дерматологічну службу, забезпечив її належним обладнанням, кваліфікованими кадрами. Особливі заслуги Костянтина Семеновича в налагодженні спеціалізованої допомоги працівникам сільського господарства та промислових підприємств, у профілактиці та лікуванні професійних дерматологічних захворювань. Організував спеціалізовану дерматологічну допомогу дітям.

За багаторічну сумлінну працю та як учасник бойових дій у Великій Вітчизняній війні 1941–1945 років К.С. Олійник має численні державні та відомчі нагороди: орден Червоної Зірки, орден Трудового Червоного Прапора, орден Вітчизняної війни I ступеня, медаль «За взяття Будапешта», «За Перемогу над Німеччиною у Великій Вітчизняній війні», «Ветеран праці» та інші. Має відзнаки «Відмінник охорони здоров'я» та «Відмінник санітарної оборони СРСР», а також подяки Міністерства охорони здоров'я.

2009 рік для Костянтина Семеновича був знаменним. За сумлінну багаторічну працю, вагомий внесок у розвиток охорони здоров'я населення йому було присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України».

Костянтин Семенович особливу увагу приділяв санітарно-освітній роботі. Численні доповіді, виступи, статті, санітарні бюлетені, брошури з питань профілактики дерматовенерологічних захворювань свідчать про це.

За характером Костянтин Семенович урівноважений, спокійний, ввічливий, вимогливий до себе.

Лікарі-дерматовенерологи району і області, колеги інших спеціальностей, мешканці Цюрупинська віддають велику шану Костянтину Семеновичу за його багатолітній звитяжний труд, бажають творчого довголіття, щастя та міцного здоров'я на довгі роки.

*Г.Л. Соболев*  
районний дерматовенеролог,  
лікар першої категорії Цюрупинської  
центральної районної лікарні

*О.І. Попенко*  
головний лікар Цюрупинської  
центральної районної лікарні

# Історія та сьогодення дерматовенерологічної служби Тернопільщини

(до 70-річчя обласного шкірно-венерологічного диспансеру)



Історія Тернопільського обласного комунального клінічного шкірно-венерологічного диспансеру нерозривно пов'язана з історією Галичини та розвитком охорони здоров'я Тернопільщини. До I світової війни її землі були розподілені між двома імперіями — Російською та Австро-Угорською. До 1939 р. область входила до складу Польщі. Тривалий колоніальний статус зумовив низький рівень надання медичної допомоги населенню. Проте саме на Тернопільщині виникло багато традицій, пов'язаних з організацією охорони здоров'я. Так, у 1570 р. видатний український просвітитель і меценат князь Костянтин Василь Острозький заснував у Тернополі так звану шпитальну фундацію, що опікувалася хворими і німецькими тернополянами. Фундація проіснувала з невеликими перервами з 1570 до 1945 року. Нині в головному корпусі фундації розташовано Тернопільський обласний комунальний клінічний шкірно-венерологічний диспансер.

У 20-х роках ХХ ст. у Тернополі засновано лікарняну касу — прообраз страхового медичного товариства.

У 1899 р. на території Тернопільщини було 5 лікарень на 354 ліжка, а в 1913 р. — 7 лікарень на 568 ліжок. Перед I світовою війною в 7 з 12 міст Тернопільщини були лікарні. В монастирських шпиталях надавалася медична допомога на рівні сестринського догляду. Якщо у 1776 р. на території Тернопільського воєводства був лише 1 лікар, то у 1899 р. кількість лікарів становила 99 осіб.

Надання допомоги хворим на шкірні та венеричні хвороби було вкрай незадовільним. У

м. Тернополі з населенням 50 000 жителів було 14 будинків розпусти. Як свідчать поліцейні звіти, половина тернопільських повій хворіла на венеричні хвороби. У 1922 р. на території області було проліковано 158 хворих на сифіліс, 482 хворих на гонорею та 44 хворих з м'яким шанкром. Хворих на мікози та коросту не обліковували зовсім. У 1929 р. зареєстровано 281 хворого на сифіліс, у 1930-му — 614, у 1936-му — 459, а у 1938-му — 1352 осіб. Більшість хворих лікувались, як і сьогодні, приватно, а захворюваність приватними лікарями не обліковувалася. Навіть серед офіційно зареєстрованих хворих на сифіліс лише 13,6—14,8 % завершували лікування, 18,5 % хворих припиняли протисифілітичне лікування ще після 1-го курсу.

Після входження Тернопільщини у 1939 р. до складу Української РСР, розпочалася планомірна робота з уніфікації медичної допомоги на нових територіях відповідно до номенклатури закладів республіки. 23 травня 1940 р. вийшов наказ Наркомздоров'я СРСР за № 273 «Про введення єдиної номенклатури закладів охорони здоров'я і посад в них». Відповідно до цього наказу розпочато роботу з організації шкірно-венерологічних диспансерів у Галичині. Організацію дерматовенерологічного диспансеру було доручено уро-



Костянтин Василь Острозький



**Абрам Соломонович  
Дембович**



**Ліпа Федорівна  
Корінська**



**Таїсія Михайлівна  
Погарська**



**Єлизавета Аркадіївна  
Краснова**

дженцю м. Станіславова, випускнику Львівського університету Осипу Дзядіву. Він народився у 1905 р. у родині залізничного службовця. Після завершення медичних студій у Львові працював домашнім лікарем у Баворівському маєтку під Тернополем. У 35 років Осип став першим керівником Тернопільського облшкірвендиспансеру. 27 червня 1941 року разом з іншими представниками інтелігенції Тернополя його було заарештовано і ув'язнено у сумнозвісній Тернопільській тюрмі. Пізніше його було етаповано до Челябінська, де він помер у в'язниці 26 червня 1942 р. у віці 37 років.

15 квітня 1944 р. Тернопіль визволили від гітлерівців. Місто було зруйновано вщент. Не було жодного приміщення, де міг би розміститися диспансер. Тому з 1944 до 1947 р. функції облшкірвендиспансеру виконував Чортківський міжрайонний диспансер, якому нещодавно повернуто статус обласного.

Наприкінці 1947 р. Тернопільський облшкірвендиспансер відновив свою роботу. З 1947 до 1948 р. його очолювали лікарі В.Н. Павлов та Т.А. Єременко, а з 1948 до 1956 р. — Ольга Михайлівна Іванова. В ці роки в області працювало 5 самостійних диспансерів, 40 дерматовенерологічних кабінетів, дерматологічні та мікологічні відділення на 400 ліжок. Багато виїздів у райони області працівники диспансеру здійснювали літаками. А за хорошу роботу нагороджували не лише грамотами і преміями, а і живими поросятами...

До 1952 р. у Тернополі, крім облшкірвендиспансеру, функціонувала міська дерматовенерологічна лікарня, яку очолював А.С. Дембович. Із 1952 р. ця лікарня ввійшла до складу диспансеру, а А.С. Дембович став заступником головного лікаря. З 1956 до 1983 року він очолював наш заклад.

До числа засновників дерматовенерологічної служби в області по праву належать Л.Ф. Корінська та Т.М. Погарська.

З 1958 р. на базі диспансеру організовано кафедру дерматовенерології. Її заснував учень проф. П.В. Нікольського проф. Т.Т. Глухенький. З 1972 року кафедру очолила проф. Н.І. Тумашева.

У 1987 р. кафедру реорганізовано в курс дерматовенерології при кафедрі інфекційних хвороб Тернопільського медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Курс очолив проф. В.І. Савчак. Нині курсом керує доцент М.Т. Ковальчук. На курсі працюють також проф. С.О. Галнікіна та асистент М.І. Шкільна.

Організатором косметологічного кабінету була лікар-дерматовенеролог, активна громадська діячка Є.А. Краснова. Вона підготувала велику кількість лікарів-косметологів та медичних сестер, які і досі успішно працюють на ниві естетичної медицини.

Практичні лікарі диспансеру за післявоєнні роки опублікували понад 300 наукових праць, зокрема посібники та монографії.

Захистили кандидатські дисертації А.С. Дембович, К.С. Просинкевич, О.І. Хара, Л.А. Туркот, Т.С. Шкробот, Н.П. Вакіряк. Нині кілька молодих лікарів виконують дисертаційні роботи.

Своє 70-річчя Тернопільський облшкірвендиспансер зустрічає з розумінням усіх проблем, що стоять перед українською охороною здоров'я і дерматовенерологією зокрема. Це і активна робота щодо вирішення проблеми ВІЛ/СНІДу, і оптимізація ліжкового фонду, і впровадження нових технологій діагностики та лікування. Разом з тим необхідно зберегти існуючу мережу закладів дерматовенерологічного профілю та кадри, підвищуючи їхню кваліфікацію.

Підготував О.І. Хара, к. мед. н., головний лікар Тернопільського обласного шкірно-венерологічного диспансеру



Л.А. Болотна

Харківська медична академія післядипломної освіти

## Застосування сучасних зволожувальних засобів у зовнішній терапії атопічного дерматиту

### Ключові слова

Атопічний дерматит, шкірний бар'єр, зовнішня терапія, дерматокосметологічні засоби, «Локобейз Ріпеа», «Локобейз Ліпокрем».

Атопічний дерматит (АД) — мультифакторіальне генетично детерміноване захворювання з аномальним спрямуванням імунної відповіді на алергени, характеризується хронічним стадійним перебігом з певними клініко-морфологічними симптомами в різні вікові періоди [2, 6]. В Україні щороку збільшується кількість хворих з уперше встановленим діагнозом, спостерігається тяжчий перебіг дерматозу, особливо в ранньому дитячому віці, у зв'язку з появою нових провокуючих середовищних чинників, штучним виходуванням немовлят, безконтрольним вживанням антибіотиків та інших лікарських засобів, низькою якістю здоров'я батьків. АД характеризується складним патогенезом із формуванням осередків персистоючого імуноасоціативного запалення в шкірі, яке спричинює ушкодження всіх її шарів, і відповідно бар'єрної функції [5, 14].

В останні десятиріччя триває інтенсивне вивчення будови і функції шкірного бар'єра, а також розробляють і вдосконалюють методи терапії, спрямовані на його репарацію при різних патологічних станах. Серед численних структур шкіри, що виконують бар'єрні функції, особливе значення надається епідермісу і його роговому шару [4, 16]. Верхній відділ цього шару представлений десквамівними корнеоцитами, нижні ряди клітин скріплюються міжкелатиноцитарним цементом ліпідної природи й утворюють щільну зону, яка виконує безпосередньо бар'єрну функцію. Її значення полягає в регуляції перспірації, трансепідермальної втрати води (ТЕВВ), утворенні головної перешкоди для проникнення водороз-

чинних речовин і мікроорганізмів. У разі пошкодження рогового шару відбувається надмірна ТЕВВ і зменшується концентрація натурального зволожувального фактора (НЗФ) шкіри.

Основним компонентом міжкелатиноцитарного ліпідного матриксу, що становить близько 40–45 % ліпідів, є довголанцюгові кераміди (кераміди), сфінгоїдні основи і жирні кислоти. Склад керамідів у роговому шарі шкіри людей дуже варіабельний і залежить від раси, віку, супутніх соматичних захворювань та інших чинників. До функції керамідів належить не лише утримання води в шкірі, а й регулювання темпу десквамації, вплив на диференціювання келатиноцитів [8, 12]. Другим винятково важливим компонентом міжклітинного матриксу рогового шару є холестерин (25 %), який забезпечує еластичність керамідів, вбудовується між вуглеводневими ланцюгами, порушує їхню чітку «упаковку» і обмежує рух. На частку вільних жирних кислот (пальмітинова, стеаринова, ліноленова) припадає 10–15 %, їхня головна функція полягає в запобіганні ТЕВВ і підтриманні рН [3].

У нормі шкіра вкрита ліпідною плівкою, утвореною секретом сальних залоз, і ліпідами, продукованими келатиноцитами, що в сукупності називають ліпідами поверхні шкіри. До складу цієї поверхневої плівки входять тригліцериди (60 %) і продукти їхнього гідролізу (дигліцериди, моногліцериди і вільні жирні кислоти), ефіри воску (24–26 %), холестерин і його ефіри (2,5–3 %), сквален (11,5–15 %). У серії робіт показано унікальну роль сквалену в підтриманні

цілісності рогового шару епідермісу [17]. Завдяки вмісту цієї речовини у складі себума забезпечується надійне зчеплення кератиноцитів і відповідно — високий рівень бар'єрних властивостей шкіри.

Для підтримання захисних властивостей шкіри дуже важливий рівень рН (у нормі на поверхні рогового шару слабкокіслова реакція — 4,5–5,3), що визначає вираженість антимікробного ефекту і бар'єрні функції епідермісу. Зі збільшенням рН посилюється десквамація корнеоцитів, порушується процес формування ламелярних тілець, стонщується шкіра і сповільнюється відновлення шкірного бар'єра [17]. Одним з важливих параметрів, що характеризують стан шкірного бар'єра, є вміст рідини в роговому шарі. На відміну від тканин внутрішніх органів, що містять 70–80 % води, в роговому шарі її небагато — 10–30 % залежно від вологості навколишнього середовища [1, 3].

Вивчення епідермального бар'єра привело до створення наприкінці минулого століття нового терапевтичного напрямку в дерматології, яке А. Клігман назвав корнеотерапією. Її метою є захист і відновлення пошкодженого рогового шару шкіри, а також запобігання патологічним процесам, спричиненим його руйнуванням. Найцікавішим було відкриття, що шкіра може витягувати з екзогенних керамідів, фосфоліпідів, тригліцеридів потрібні їй жирні кислоти і використовувати їх для побудови власних ліпідних пластів. На швидкість відновлення ліпідного бар'єра впливає лише суміш ліпідів, в яких кераміди, жирні кислоти і холестерин узяті в певних співвідношеннях [18].

Останні дослідження доводять, що у хворих на АД функції рогового шару порушені за рахунок зменшення в міжклітинних ліпідах вмісту керамідів (сфінголіпідів 1 і 3 типів, пов'язаних з лінолевою і ліноленою кислотами), сквалену і вільних жирних кислот, зокрема і ненасичених, дефіциту білка філагрину в зернистому шарі внаслідок генетичного дефекту, зниження активності ферментів десатурази і деацелази, вмісту компонентів НЗФ, підвищення рівня вільного холестерину, рН, посилення активності протеаз [5, 9, 11, 16]. Це призводить до дефекту бар'єрної функції шкіри — однієї з важливих фенотипових ознак дерматозу — і супроводжується вираженою сухістю, свербіжем і запаленням, однак, що первинне в цих процесах, точно не з'ясовано. Одні вчені розглядають порушення епідермального бар'єра шкіри як первинну ланку в розвитку АД, що сприяє проникненню алергенів та іритантів у шкіру, що згодом ініціюють запальну відповідь і гіперреактивність шкіри. Інші дослідники, нав-

паки, вважають, що порушення бар'єрної функції шкіри є вторинним процесом унаслідок запалення, яке розвивається у відповідь на проникнення екзогенних речовин у шкіру.

Зовнішнє лікування АД є патогенетично обґрунтованим і абсолютно потрібним кожному пацієнтові. Це саме той вид терапії, який може змінити перебіг і прогноз хвороби, спрямований насамперед на зниження активності запалення шкіри, спричиненого присутністю активованих Th-2 лімфоцитів і підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, а також зменшення свербіжу, відновлення епідермального бар'єра, елімінацію алергенів. Як вказують багато вітчизняних і зарубіжних фахівців, терапії, яка давала б змогу повністювилікувати захворювання, поки що немає, але за компетентного лікарського керівництва в більшості випадків все-таки вдається його контролювати [2, 5, 6, 14].

До терапії першої лінії належать протизапальні препарати (перевагу надають топічним кортикостероїдам і топічним інгібіторам кальциневрину, що пройшли подвійні сліпі контрольовані дослідження) і засоби лікувально-косметичного догляду, про які накопичено достатньо клінічного досвіду. Міжнародна група вчених рекомендує під час планування лікування хворих на АД використовувати східчастий підхід. На всіх стадіях перебігу АД показано основне лікування, яке включає відповідний догляд за шкірою (очищення і гідратація шкіри за допомогою зволожувальних/пом'якшувальних засобів і виключення/зниження впливу провокуючих факторів), на тлі якого надалі призначають протизапальні препарати. Застосування різних зволожувальних і пом'якшувальних (ліпідвідновних) засобів догляду за шкірою дає змогу значною мірою зменшити вираженість АД і запобігти його загостренню, а також знизити потребу в топічних глюкокортикостероїдах (ТКС). Багато сучасних засобів поєднують зволожувальні та пом'якшувальні властивості, оскільки мають багатокомпонентний склад і дають різноманітні фармакодинамічні ефекти [7, 15].

Сучасний зволожувальний засіб повинен забезпечувати регідратацію рогового шару, відновлювати бар'єрну функцію шкіри та/або запобігати її порушенню, запобігати загостренню (у разі хронічного захворювання), зменшувати потребу в засобах «активної терапії», бути зручним у застосуванні (легкість нанесення, мінімальна кратність використання), прийнятним з косметичної точки зору.

Сьогодні розрізняють три групи речовин зволожувальної дії: 1) хуміктанти; 2) речовини, що утворюють плівку; 3) кератолітичні засоби [1, 4,

18]. Хуміканти дають змогу ввести углиб шкіри воду, що міститься в роговому шарі. До сучасних хумікантив належать НЗФ, поліолі (гліцерол, сорбітол, пропіленгліколь), макромолекули (глікозаміноглікани, колаген, еластин, ДНК) і ліпосоми. Система НЗФ включає різні водорозчинні і гідрофільні субстанції, що виробляються в роговому шарі з ліпідів клітинних мембран (вільні амінокислоти, сечовина, молочна кислота). Гліцерин є сильним абсорбентом, має гігроскопічність, близьку до НЗФ, потовщує роговий шар за рахунок розбухання рогових лусочок і збільшення простору між шарами. Крім того, гліцерин стабілізує клітинні мембрани і активізує ферменти, що беруть участь в деградації десмосом корнеоцитів.

Зволоження шкіри також досягається шляхом зменшення ТЕВВ. Це можливо при накладенні на поверхню рогового шару плівки, що складається з ліпідів. Речовинами, які утворюють плівку, є субстанції, що становлять масляну фазу будь-якої емульсії (крему) — ланолін, парафін, сквален, рідкі силікони, натуральні олії, багаті поліненасиченими жирними кислотами, віск. Застосування плівкоутворюючих засобів є найстарішим способом зволоження. Зволожувальні препарати оклюзійного типу швидко усувають сухість шкіри, проте не діють на причину зневоднення шкіри. В сучасних засобах зволоження використовують такі гідрофобні речовини, як тригліцериди з ланцюгами середньої величини, що стабілізують ліпідний баланс епідермісу, мигдалеву олію, олеїлолеат, які забезпечують додатковий захисний шар на шкірі, підтримуючи тим самим її бар'єрну функцію. Використання різних кератолітичних засобів є додатковим способом зволоження шкіри. Як правило, ці речовини застосовують при гіперкератозі, що супроводжує ксероз шкіри.

Сьогодні є змога використовувати різні дерматокосметичні засоби для догляду за шкірою хворих на АД (лінії «Декубель», «Біоскрин», засоби лабораторій «Авен», «Дюкре»), підбравши оптимальну програму з урахуванням індивідуальної чутливості пацієнта, доцільно застосовувати засоби лікування і догляду з однієї програми [5, 7].

Особливий інтерес становлять дерматокосметичні засоби «Локобейз Ріпеа» і «Локобейз Ліпокрем» (компанія Astellas Pharma), призначені для догляду і лікування хвороб, що супроводжуються сухістю шкіри. «Локобейз Ріпеа» — емульсія типу «вода в олії», з високим (63 %) вмістом ліпідів. Поєднання компонентів у препараті сприяє швидкій і дуже ефективній регідратації епідермісу і забезпечує добрий косметичний ефект.

У механізмі дії зволожувальних засобів можна виділити три основних етапи: 1) дуже швидке (менш як 1 год) зменшення ТЕВВ завдяки оклюзивним властивостям компонентів; 2) проникнення в роговий шар епідермісу і заміщення дефіциту ліпідів, що формують шкірний бар'єр (менш як 6 год); 3) проникнення в епідерміс глибше за роговий шар та інтеграція ліпідів, ідентичних тим, які містяться в шкірі, в ламелярні тільця зернистого шару. Останні секретують ці ліпіди як нормальні. Цей ефект триває від 6 до 24 год [13]. Механізм дії більшості зволожувальних засобів включає лише перших два етапи, тому через нетривалий час виникає потреба в повторному застосуванні їх, а формула «Локобейз Ріпеа» охоплює всі три етапи.

Відомо, що ефективність будь-якого косметичного засобу і вплив на заповнення дефектів шкірного бар'єра визначається його складом. Основними компонентами «Локобейз Ріпеа» є ліпіди, ідентичні ліпідам шкіри: холестерин, цераміди, вільні жирні кислоти (олеїнова і пальмітинова) в співвідношенні, оптимальному для прискорення відновлення бар'єрної функції шкіри. Це є ключовою особливістю вказаного препарату, яка забезпечує тривалу зволожувальну (до 24 год) дію за одноразового нанесення на добу.

«Локобейз Ріпеа» також містить петролатум, рідкий парафін і наночастинки твердого парафіну, які підвищують його ефективність, подовжують час дії крему. Вказані компоненти перешкоджають ТЕВВ роговим шаром епідермісу. Крім того, парафін має матувальну дію і гарний косметичний ефект. Гліцерин забезпечує функцію зволоження шкіри як гідратант. Олеат сорбіту, віск з листя пальми карнауба, карбопол-2020 і трометамін — стабілізатори, що підтримують частинки парафіну рівномірно розподіленими в емульсії і забезпечують оптимальний рівень рН. «Локобейз Ріпеа» не містить барвників, ароматизаторів і консервантів, що мінімізує ризик розвитку алергійних реакцій.

«Локобейз Ріпеа» показаний хворим на АД як монотерапія або в поєднанні з протизапальними топічними засобами в період і загострення, і ремісії. Відновлюючи гідроліпідну плівку на поверхні шкіри, «Локобейз Ріпеа», ймовірно, запобігає викиду цитокінів, що запускають запальні процеси в разі пошкодження епідермального бар'єра. «Локобейз Ріпеа» має унікальні характеристики — найвищий вміст ліпідів серед зволожувальних засобів, есенціальних ліпідів у співвідношенні, оптимальному для відновлення бар'єрної функції шкіри, а також наночастинок парафіну, що підвищують ефективність есенціальних кислот, можливість використання 1 раз на добу, найбільша доказова база.

Результати мультицентрового порівняльного дослідження ефективності «Локобейз Ріпеа» у хворих на АД свідчать, що препарат завдяки відновленню бар'єрної функції шкіри зменшує вираженість симптомів (сухість, лущення, свербіж, еритема) і тяжкість хвороби через 4 і 8 тиж, незалежно від використання ТКС, однак комбіноване призначення їх підвищує ефективність терапії і надає глюкокортикостероїдзберігаючу дію [10].

Потреба застосування дерматокосметичних засобів у періоди клінічної ремісії зумовлена тим, що навіть за відсутності клінічних виявів АД зберігається персистенція запалення і сухість шкіри. Для тривалого догляду за шкірою можна використовувати «Локобейз Ліпокрем». Це емульсія типу «олія у воді» з високим вмістом жирів (до 70 %), що здатна підвищувати гідратацію рогового шару епідермісу і зменшувати вираженість суб'єктивних симптомів ксерозу, проникає тільки у верхні шари епідермісу, діє до 6 год. До складу препарату входять вазелін і рідкий парафін, що мають оклюзійні властивості, пом'якшувальну дію; цитрат натрію і лимонна кислота, які контролюють рН; емульсифікатори — цитостеариловий спирт, макрогіль цитостеариловий ефір і консервант метилпарагідроксibenзоат. «Локобейз Ліпокрем» не містить ароматизаторів і барвників, що забезпечує сприятливий

профіль безпеки і низький ризик розвитку контактного дерматиту.

«Локобейз Ліпокрем» використовують як профілактичний засіб догляду за сухою шкірою, за несприятливої дії чинників зовнішнього середовища, у пацієнтів з хронічними дерматозами, що супроводжуються сухістю, а також при АД в поєднанні з «Локобейз Ріпеа» — на візуально незмінні ділянки шкіри в період загострення і ремісії.

### Висновки

Таким чином, порушення цілісності шкірного бар'єра є головним патофізіологічним чинником цілої низки шкірних хвороб (АД, іхтіоз, псоріаз). Серія зволожувальних засобів «Локобейз» («Локобейз Ріпеа» і «Локобейз Ліпокрем»), розроблених з урахуванням структури і бар'єрної функції шкіри, підвищує ефективність базової терапії при АД та інших станах, що супроводжуються ксерозом, а також може використовуватися як профілактичний догляд за сухою шкірою. Постійне застосування спеціально розроблених для базового догляду за atopічною шкірою препаратів, здатних ефективно відновлювати порушений шкірний бар'єр, дає змогу істотно зменшити кількість загострень і подовжити ремісію, знизити потребу в прийомі ТКС і тримати розвиток дерматозу в «зоні контролю».

### Список літератури

1. Альбанова В.И. Негормональные наружные препараты в лечении дерматозов у детей // Рус. мед. журн.— 2003.— № 3.— С. 37—39.
2. Атопический дерматит: Руководство для врачей / Под ред. проф. Т.В. Проценко.— Донецк, 2003.— 148 с.
3. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины и механизмы возникновения. Принципы коррекции // Журн. дерматовенерол. и косметол.— 2002.— № 2.— С. 10—13.
4. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2003.— 305 с.
5. Калюжная Л.Д. Обоснование применения увлажняющего крема в детской дерматологии // Совр. педиатрия.— 2006.— № 4 (13).— С. 42—44.
6. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии.— Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2000.— 272 с.
7. Ласица О.И., Усова Е.И., Гудзий М.Ю., Зарудная О.Ф. Применение программы «А-Дерма» в комплексной терапии атопического дерматита у детей // Совр. педиатрия.— 2006.— № 3 (12).— С. 1—4.
8. Эрнандес Е.И., Марголина А.А., Петрухина А.О. Липидный барьер кожи и косметические средства.— М.: Косметика и медицина, 2003.— 340 с.
9. Arikawa G., Ishibasi M., Kawashima M. et al. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus* // J. Invest. Dermatol.— 2002.— Vol. 119, N 7.— P. 433—439.
10. Berardesca E., Barbaresi M., Veraldi S. et al. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study // Contact Dermatitis.— 2001.— Vol. 45, N 5.— P. 280—285.
11. Choi M.J., Maibach H.I. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin // Am. J. Clin. Dermatol.— 2005.— Vol. 6, N 5.— P. 215—223.
12. Goldstein A.M., Abramovites W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair // Int. J. Dermatol.— 2003.— Vol. 42, N 4.— P. 256—259.
13. Halkier-Sorensen L. Efficacy of skin care products and different mixtures of lipids on barrier function / Gabard B., Elsner P., Surber C., Treffel P. Dermatopharmacology of topical preparations — a product-development oriented approach.— Berlin: Springer-Verlag, 2000.— P. 329—363.
14. Leung D.Y. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention // J. Allergy Clin. Immunol.— 2000.— Vol. 105, N 7.— P. 860—876.
15. Loden M. The clinical benefit of moisturizers // J. Eur. Acad. Dermatol.— 2005.— Vol. 19, N 6.— P. 672—688.
16. Madison K.C. Barrier function of the skin: «la raison d'etre» of the epidermis // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121, N 2.— P. 231—241.
17. Sator P.G., Schmidt J.B., Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 48, N 11.— P. 352—358.
18. Shai A., Maibach H.I., Baran R. Handbook of cosmetic skin care.— Martin Dunitz Ltd., 2001.— 341 p.

Л.А. Болотная

## Применение современных увлажняющих средств в наружной терапии атопического дерматита

В работе представлены данные о нарушении структуры и функции кожного барьера при атопическом дерматите, подтверждающие необходимость применения ступенчатого подхода к наружной терапии с применением дерматокосметологических средств в период как обострения, так и ремиссии. Обосновано применение увлажняющих средств, содержащих эссенциальные липиды в соотношении, оптимальном для ускорения восстановления барьерной функции кожи, снижающих тяжесть и улучшающих прогноз заболевания («Локобейз Рипеа», «Локобейз Липокрем»)

L.A. Bolotna

## Application of modern moistening facilities in topic therapy of atopic dermatitis

Data about the structure and function of skin barrier in atopic dermatitis disturbance that confirm necessity of step approach in the topic therapy with application of dermocosmetic remedies are presented in the article. Using of moistening remedies (Locobase Ripea, Locobase Lipocrem) that contain essential lipids for acceleration in renewal of barrier skin function, lowering severity and improving prognosis of disease is grounded.



В.І. Степаненко, В.В. Короленко, С.В. Іванов  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Застосування топічного стероїду — препарату «Мометазон™» у лікуванні хворих на алергодерматози

### Ключові слова

Алергодерматози, мометазону фуруат, безпечність, небажані побічні реакції, ефективність.

Проблема лікування хронічних дерматозів на сучасному етапі потребує уваги, що зумовлено збільшенням кількості хворих, а також зростанням тяжкості перебігу і резистентністю окремих нозологічних форм цих хвороб до традиційної терапії. Поява кортикостероїдів, цитостатиків, антибіотиків, ефективних антигістамінних препаратів нового покоління значно розширює можливості реабілітації хворих і змінює прогноз при багатьох захворюваннях шкіри. Однак лікування пацієнтів з тяжкими, торпідними формами дерматозів складно уявити без застосування зовнішніх лікарських засобів, які містять кортикостероїдні гормони [8].

Надзвичайно важливим є застосування таких препаратів, які мають мінімально виражені побічні ефекти. Завжди потрібно оцінювати співвідношення ефективність/безпечність, індивідуально враховуючи потенційні ризики для кожного конкретного пацієнта. Це дуже важливо в усіх галузях клінічної медицини, зокрема і в дерматології. Саме цей принцип спонукає до пошуку препаратів, які давали б змогу за мінімуму небажаних побічних реакцій досягати максимального клінічного ефекту [1, 10]. При алергодерматозах, що потребують призначення топічних кортикостероїдів, оптимальним є застосування препарату «Мометазон™» (мометазону фуруат; «Фармак», Україна) [2, 3, 6]. За класифікацією Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index 2006, «Мометазон™» має код D07AC13, тобто класифікований як сильний (група III) препарат кортикостероїду для дерматологічного застосування. Це топічний ГКС із новою своєрідною мо-

лекулярною структурою. Заміна в його хімічній структурі атомів водню в 9-й і 21-й позиціях на хлор дає змогу мометазону мати високу активність без побічних ефектів, властивих фторумісним препаратам [6, 10, 12].

Клінічні дослідження свідчать, що за ефективністю препарат можна порівняти з дуже сильними кортикостероїдами (клобетазол), а за рівнем безпечності — зі слабкими (гідрокортизон). Таке співвідношення ефективності/безпечності є надзвичайно сприятливим для широкого застосування в дерматологічній практиці [3, 4]. Усмоктуваність крему «Мометазон™» становить 0,4 % нанесеної дози, що відповідає критеріям «ідеального» за безпечністю глюкокортикостероїду. Гексиленгліколь, що входить до основи препаратів мометазону, перешкоджає проникненню діючої речовини до системного кровотоку. Включення в молекулу кортикостероїду фуруатного кільця надає мометазону низку позитивних якостей і забезпечує тривалу дію після аплікації (протягом 25–30 год) [11]. Це дає змогу застосовувати його один раз на добу. Крем має основу, що добре зберігає рН шкіри [9].

Серед відмінних рис мометазону варто вказати високу безпечність, оскільки він не викликає атрофії шкіри, фолікулітів — побічних дій, властивих фторумісним препаратам. Крім того, проникнення препарату і його метаболітів зі шкіри в кров незначне, час напівжиття короткий, а зв'язування із транскортином велике, що визначає практичну відсутність системних побічних ефектів (препарат не пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи) [5, 7].

Високий рівень ефективності й безпечності застосування мометазону дає змогу використання його в педіатрії та геріатрії. Так, препарат з високим ефектом застосовували у дітей від 6 міс до 12 років, хворих на atopічний дерматит та екзему. Привертає увагу той факт, що навіть у випадках 4-тижневого використання крему або мазі не було виявлено жодного побічного ускладнення, зокрема атрофії шкіри [3, 13, 14].

Останнім часом з'явилися дані, що вказують на позагеномний ефект мометазону, тобто здатність модулювати запалення, не взаємодіючи з факторами транскрипції. Очевидно, ця властивість значною мірою визначає місцеву й системну безпечність мометазону [4, 15].

### Матеріали та методи

Проведено клінічне дослідження з вивчення терапевтичної активності препарату «Мометазон™» при алергодерматозах.

Під спостереженням перебувало 82 хворих віком від 11 до 64 років (43 жінки й 39 чоловіків). Хворих було розподілено по групах відповідно до нозологічних форм: I група — atopічний дерматит (n = 24), II група — екзема (n = 32), III група — контактні дерматити (n = 26).

У 67 % хворих (n = 55) була супутня патологія: хронічний риніт, назофарингіт, гастрит, холецистит, дисбактеріоз кишечника, нейроциркуляторна дистонія, остеохондроз хребта у жінок — мастопатія, ерозія шийки матки.

З передбачуваних факторів, що викликали загострення патологічного процесу на шкірі, можна вказати вплив подразників безпосередньо на шкіру, стресові ситуації, порушення дієти, аборт, вагітність.

Усі пацієнти раніше вживали десенсибілізуювальні, протизапальні ферментні препарати й проходили інше симптоматичне лікування. На застосування кортикостероїдних мазей в анамнезі вказали 96 % хворих (n = 79).

«Мометазон™» включали до традиційного комплексного лікування або призначали у вигляді монотерапії. Крем наносили тонким шаром на уражені ділянки шкіри.

Залежно від досягнутого клінічного ефекту лікування продовжували від 14 до 28 днів. Клінічні результати лікування хворих оцінювали за такими критеріями: клінічне одужання — повне зникнення висипань; значне поліпшення — зменшення кількості висипань на 60–80 %; поліпшення — зменшення висипань на 50 % і менше.

### Результати та обговорення

Серед хворих з atopічним дерматитом було 11 чоловіків та 13 жінок, причому 16 осіб страждали

від atopічного дерматиту з 1-го року життя. Хворих непокоїв свербіж. У 8 пацієнтів патологічні зміни шкіри були в ліктьових і підколінних згинах, а у 7 — на шкірі дистальних відділів верхніх кінцівок; у 18 висипання локалізувалися навколо рота. У 5 хворих у патологічний процес була залучена дифузно змінена шкіра обличчя, задня й бічна поверхня шиї, верхня частина грудей. На вогнищах ураженої шкіри визначалися еритема, дрібні папульозні елементи, виражена ліхенифікація, численні ескоріації й лущення. Висипання займали 6–30 % загального покриву (площу ураженої шкіри визначали за правилом долоні, що використовують для обстеження хворих з термічними опіками).

У групі хворих з atopічним дерматитом клінічне поліпшення стану визначалося у вигляді зменшення гіперемії, лущення, свербіжу на 1–2-й день лікування кремом «Мометазон™». На 12–14-й день ці явища практично повністю зникали у 80 % хворих (n = 19), тобто настало клінічне одужання. Значне поліпшення визначене у 22 % пацієнтів (n = 5). Повільніше регресували давні вогнища інфільтрації: у 8 % хворих (n = 2) до 20–24-го дня лікування вони зберігалися в ділянках ліктьових і колінних згинів.

До групи хворих на хронічну екзему увійшли 32 пацієнти (15 чоловіків і 17 жінок) з давністю хвороби від 1 до 15 років. Патологічний процес був представлений висипаннями, які локалізувалися переважно на долонях і піддошвах, де визначалися вогнища ураження з сухістю, інфільтрацією, лусочками, кірками, болісними тріщинами; лише у 8 хворих процес був поширеним.

Хворі на екзему, яким було призначено монотерапію кремом «Мометазон™», відчували поліпшення на 3–4-й день лікування. На 10–12-й день у 62 % пацієнтів цієї групи настала клінічна ремісія, в 38 % — значне поліпшення. У випадках поширеної екземи через 2–3 дні комплексного лікування з використанням препарату «Мометазон™» спостерігалося зменшення гіперемії, лущення, набряку, свербіжу. На 12–14-й день терапії шкірний процес у цій групі регресував у 92 % хворих (n = 22).

До групи хворих з контактними дерматитами увійшли 32 пацієнти (15 чоловіків і 17 жінок). У 17 з них шкірний процес характеризувався обмеженою гострою еритемою різної локалізації з явищами слабкої везикуляції й мокноття. У 9 пацієнтів визначалися явища себорейного дерматиту з локалізацією на волосистій частині голови.

Високу терапевтичну ефективність крему «Мометазон™» зафіксовано у хворих на простий контактний дерматит, коли для одужання було

досить 2–3 аплікацій препарату. При алергійному контактному дерматиті повного вилікування досягнуто на 4–5-й день терапії.

### Висновки

Переваги крему «Мометазон™» такі:

1. Зручність у застосуванні (1 раз на добу) допомагає досягти повнішого комплаєнсу, що дає можливість уникнути передозування та зменшує ризик виникнення небажаних побічних реакцій.
2. Новітня основа препарату унеможливорює системну дію.

3. За адекватного дозування немає побічних ефектів у вигляді атрофії, фолікулітів, вторинної інфекції, телеангіоектазій, пурпури та зниження імунітету.

Усе це в поєднанні з оптимальними співвідношеннями показників ефективність/безпеку і ціна/якість, а також чудовими результатами лікування при «кортикочутливих» дерматозах, особливо атопічному дерматиті, дає змогу призначати «Мометазон™» навіть дітям та літнім людям, коли застосування інших топічних стероїдів обмежене або навіть неможливе.

### Список літератури

1. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия // Аллергология.— 2000.— № 2.— <http://www.mmm.spb.ru/Allergology/2000/2/Art8.php>
2. Бартон Б., Яаквей Д., Смит С., Зигель М. Ингибирование цитокинового синтеза новым стероидом мометазона фураолатом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 3.— С. 43–45.
3. Данилов С.И., Пирятинская В.А. Топические глюкокортикостероиды нового поколения в наружной терапии дерматозов // Рос. мед. журнал.— 2000.— Т. 8, № 6.— С. 257–261.
4. Короленко В.В. До питання про застосування топічних глюкокортикоїдів. Актуальні проблеми сучасної медицини / Тези 58 науково-практичної медичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з міжнародною участю.— К., 2003.— С. 31.
5. Крылов Ю.Ф. (гл. ред.) Энциклопедия лекарств.— М., 2001.— С. 568, 1032, 1090–1092.
6. Лепяхин В.К. Проблема безопасности лекарств: только проверенные жизнью // Мед. вестн.— 2001.— № 33.— <http://medi.ru/DOC/731333.htm>
7. Самсонов В.А., Чистякова И.А. Новые препараты для лечения дерматозов // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 1.— С. 46–48.
8. Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.Л. Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы // Вестн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 2.— С. 27–31.
9. Шмелькова Е.С. Современные аспекты этиопатогенеза и терапии атопического дерматита // Клини. иммунол., алерголог., инфектол.— 2010.— № 1.— С. 56–58.
10. Bagozzi D. Безопасность лекарств. Неблагоприятные побочные реакции на лекарства // Информ. бюл. ВОЗ.— 2005.— № 293.— <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/ru/index.html>.
11. Catz H.J., Prawer S.E., Watson M.J. et al. Mometasone furoate ointment 0.1 % in psoriasis // J. Dermat.— 1989.— Vol. 28.— P. 342–345.
12. Oberai C., Katkar K., Sharma S.D. Mometasone furoate 0.1 percent ointment in psoriasis // Ind. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 37.— P. 21–24
13. Rafanelli A., Rafanelli S., Stanganelli I. et al. Mometasone furoate in the treatment of atopic dermatitis in children // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 1993.— Vol. 2 (3)— P. 225–230.
14. Vernon H.J., Lane A.T., Weston W. Comparison of mometasone furoate 0.1 % cream and hydrocortisone 1.0 % cream in the treatment of childhood atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol.— 1991.— Vol. 24.— P. 603–607.
15. Wacha F., Bosserhoff A., Kurzidym U. et al. Effects of Mometasone Furoate on Human Keratinocytes and Fibroblasts in vitro // Skin. Pharmacol. and Appl. Skin. Physiol.— 1998.— Vol. 11.— P. 43–51.

В.И. Степаненко, В.В. Короленко, С.В. Иванов

## Применение топического стероида — препарата «Мометазон™» в лечении больных аллергодерматозами

В статье представлены результаты исследования терапевтической эффективности препарата «Мометазон™» при аллергодерматозах.

V.I. Stepanenko, V.V. Korolenko, S.V. Ivanov

## Use of topic steroid Mometasone™ in the treatment of allergic dermatoses

Results of study of therapeutic efficiency of Mometasone™ in allergic dermatoses are presented in the article.



А.А. Халдин, В.Ю. Сергеев, И.М. Изюмова

Московская медицинская академия  
имени И.М. Сеченова

## Современные представления о паховых дерматофитиях: этиология, эпидемиология, клиника и эффективная терапия

### Ключевые слова

Паховая эпидерматофития, руброфития, кандидоз, «Ламизил Дермгель 1 %», дерматоскопия.

В современной дерматологической практике проблема грибковых поражений кожи продолжает занимать одно из ведущих мест, не уступая по актуальности ни одному дерматозу. Достаточно сказать, что, по разным оценкам, на долю микозов приходится от 37 до 42 % всех заболеваний кожи и ногтей [6, 7]. Сегодня много работ посвящено различным вопросам проблемы, однако в основном они касаются вопросов грибковых поражений стоп и онихомикозов. Вместе с тем незаслуженно мало внимания уделяется паховым дерматофитиям, распространенность которых значительна, а качество жизни больных остается худшим.

Паховая дерматофития — собирательный термин, который объединяет во многом клинически схожие поражения кожи, вызываемые различными патогенными и условно-патогенными грибами. Наиболее распространенными возбудителями паховых микозов являются *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrofisis var. interdigitale* и *Trichophyton rubrum*. Грибы рода *Candida* и плесневые грибы значительно реже могут самостоятельно приводить к развитию заболевания, обычно их обнаруживают в ассоциации с дерматофитами. Учитывая, что причиной грибкового поражения могут быть как истинные дерматофиты, так и другие представители группы несовершенных грибов (*fungi imperfecti*), по-видимому, более правильным термином для обозначения этой патологии кожи будет «паховый дерматомикоз». По разным оценкам, частота

встречаемости изолированных грибковых поражений паховых складок в структуре микозов может достигать 10 %.

Начало истории учения о паховых дерматофитиях относится к концу XIX века, когда в 1857 году М. Devergie описал паховую эпидермофитию (*tinea inguinalis*) как *herpes circine*, а в 1860 году F. Hebra — как *eczema marginatum*. В 1861 году П. Матчерский установил грибковый характер этого заболевания, а в 1907 году Р. Сабуро определил точный характер возбудителя, назвав его *Epidermophyton floccosum* [2].

В 1909 году А. Kastellani выделил с поверхности кожи у больной с грибковым поражением пахово-бедренной области еще одного возбудителя — *Trichophyton rubrum* (красный трихофитон), который, как выяснилось позже, является причиной развития различных по локализации микозов, объединенных термином «руброфития» [2, 5].

*Trichophyton mentagrofisis var. interdigitale* (интердигитальный трихофитон), который является сегодня вторым по частоте встречаемости возбудителем дерматофитных микозов, выделил в 1914 году М. Kaufmann-Wolf при эпидермофитии стоп. Первое описание как самостоятельного заболевания принадлежит П. Мансурову (1890). В последующем *Trichophyton mentagrofisis var. interdigitale* был обнаружен и при паховой дерматофитии [5].

В последние десятилетия возросла роль грибов рода *Candida* и плесневых в развитии онихо-

микозов и микозов кожи, в том числе и паховой области. Однако, как было сказано выше, при грибковом поражении паховых складок они редко выступают в роли самостоятельных причин и обычно наслаиваются на дерматофитное поражение.

В отличие от имеющейся статистики о грибковых поражениях стоп и онихомикозах нельзя точно сказать, как часто причиной паховой дерматофитии является тот или иной возбудитель. Однако обобщение данных литературы и собственных наблюдений позволяет говорить, что примерно в 35–40 % они обусловлены *Epidermophyton floccosum*, в 20–25 % – *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* и в 15–20 % – случаев *Trichophyton rubrum*. На долю же кандидозно-плесневых грибов, как самостоятельных причин заболевания, может приходиться около 3–5 % паховых микозов [4, 5].

Таким образом, говоря сегодня о микотическом поражении паховой области, следует понимать, что причиной этого могут быть различные возбудители. Это представляется важным не столько с теоретической стороны вопроса, сколько с практической, прежде всего с позиции терапии, так как далеко не все противогрибковые средства обладают широким спектром антимикотической активности.

**Разновидности паховых дерматофитий (дерматомикозов)**

Клиническая форма	Возбудитель
Паховая эпидермофития	<i>Epidermophyton floccosum</i>
Паховая руброфития	<i>Trichophyton rubrum</i>
Паховый дерматомикоз	<i>Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale</i>
Кандидоз паховой области	Грибы рода <i>Candida</i>
Плесневый микоз паховой области	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>S. brevicaulis</i>
Смешанный дерматофитно-кандидозный или дерматофитно-плесневый микоз паховой области	Различные ассоциации (дерматофит + кандиды, дерматофит + плесневые грибы)

Сложившаяся ситуация, когда в тени онихомикозов проблема паховых дерматофитий представляется вторичной, также вторичной, казалось бы, выглядит и проблема местного лечения микозов. Однако наружная терапия по востребованности нисколько не уступает системной. Более того, по мнению ряда ведущих микологов, именно эффективная местная терапия, напри-

мер, на стадии поражения только гладкой кожи стоп, может предотвратить дальнейшее вовлечение в грибковый процесс ногтей [7].

Сегодня арсенал местных противогрибковых средств чрезвычайно разнообразен. Лекарственные препараты относятся к разным химическим классам и поколениям, их выпускают под разными коммерческими названиями и нередко в виде нескольких форм (мазь, крем, лосьон). Отличаются препараты и по эффективности. Однако большинство из них необходимо использовать несколько раз в день, а длительность терапии иногда достигает 3–4 недель [4, 7].

Говоря о местной терапии микозов кожи следует также учесть и тот факт, что нередко на фоне грибкового поражения может наслоиться бактериальная флора, которая значительно снижает эффективность лечения. Другим немаловажным моментом при паховых дерматофитиях является выраженная воспалительная реакция, которая, как правило, отсутствует при других локализациях микозов кожи (за исключением микоза стоп).

Таким образом, эффективная местная терапия паховых дерматофитий возможна при выполнении таких условий:

- действующее начало препарата обладает широким спектром антимикотической активности;
- препарат способен дополнительно оказывать антибактериальный и противовоспалительный эффект;
- кратность использования препарата минимальна, а срок применения короткий.

Собственно эти критерии сегодня и являются оптимальными для выбора антимикотика с позиции современной фармакотерапии микозов [8].

Исходя из вышеизложенного, была изучена клиническая и микологическая эффективность препарата 1 % «Ламизил Дермгель» у больных с паховыми дерматофитиями. Действующее начало препарата тербинафин является синтетическим производным и относится к классу аллиламинов, оказывающих на дерматофиты первичное фунгицидное действие [4, 8–10].

**Предпосылки исследования**

Ранее было показано, что 1 % крем «Ламизил» является высокоэффективным средством для лечения больных с различными формами дерматофитий и кандидозом кожи. В частности, в ряде плацебоконтролируемых исследований при лечении дерматофитий стоп и грибкового поражения паховой области микологическое излечение составило от 86 до 89 % при двухнедельном курсе терапии [1, 9].

Изучение фармакокинетики «Ламизила» при его местном применении в биоптатах кожи пока-

зало, что при использовании препарата в течение недели, концентрация тербинафина в клетках эпидермиса остается достаточной для гибели обычных возбудителей, вызывающих дерматомикозы еще 7 дней. Это, в свою очередь, послужило предпосылкой для предположения о возможности сокращения сроков терапии [10]. Клинические исследования подтвердили, что недельный курс применения 1 % крема «Ламизил» при однократном нанесении препарата также эффективен, как и двухнедельный — процент микологического излечения составил 83 %. Это позволило констатировать, что имеются значительные потенциальные возможности краткосрочного применения местных форм «Ламизила» при лечении, в частности, больных дерматофитией кожи [9].

Интересные данные были получены и при изучении антибактериальной и противовоспалительной эффективности 1 % крема «Ламизил». Так, сравнительное изучение у 33 больных со стафилококковой пиодермией местного применения тербинафина и гентамицина на разных сторонах туловища показало, что через 12 дней лечения *St. aureus* был высеян лишь у одного больного со стороны, где наносился крем «Ламизил», при одинаково хороших клинических результатах. Исследование позволило констатировать, что высокие антибактериальные свойства могут быть полезны при смешанных грибково-бактериальных инфекциях кожи, которые наиболее часто встречаются при микозах стоп и паховых дерматофитиях [11].

В другой работе, целью которой была оценка противовоспалительной возможности тербинафина, было показано, что местное применение 1 % крема «Ламизил» столь же эффективно устраняет основные симптомы воспаления (гиперемия, отек, зуд), как и комбинированные препараты, содержащие антимикотик и стероид. При этом было высказано предположение, что противовоспалительная активность тербинафина может быть отчасти обусловлена ингибированием функции нейтрофилов (включая хемотаксис) за счет связывания препарата со стеринами клеточной мембраны [12].

### Дизайн исследования

Исследование проведено на базе кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова в период с ноября 2004 по апрель 2005 года. Критерием включения в исследование служил клинический диагноз паховой дерматофитии, подтвержденный данными микроскопии патологического материала (соскоб) с последующим посевом для выделения культуры возбудителя.

Для удобства последующего анализа результатов был разработан протокол исследования, в котором наряду с данными анамнеза фиксировали жалобы и клинические симптомы до лечения, в его процессе и после, а также результаты лабораторных исследований в динамике.

Результаты терапии оценивали как клинически, так и лабораторно. Клиническую эффективность анализировали по динамике регресса симптомов заболевания по общепринятой 4-балльной шкале (0 — отсутствие, 1 — слабовыражены, 2 — умеренные, 3 — сильные). Для объективизации результатов всех пациентов фотографировали до лечения, через 2–3 дня от начала терапии, после ее окончания, а также, в ряде случаев, через 2–3 нед после завершения применения «Ламизил Дермгеля». Для оценки отдаленных результатов больным назначали амбулаторное наблюдение в течение 3–4 мес. После окончания курса терапии пациентам проводили повторное лабораторное обследование.

Все больные, включенные в исследование, «Ламизил Дермгель 1 %» наносили на пораженные участки кожи 1 раз в сутки. Обязательным условием было использование препарата в одно и то же время суток, чтобы интервал между процедурами не превышал 24 часов.

### Клинический анализ пациентов

В группу исследования было включено 30 пациентов в возрасте от 20 до 63 лет — 26 мужчин и 4 женщины. Длительность заболевания значительно варьировала от 1 мес до 1 года (в среднем 2–3 мес). В подавляющем большинстве случаев (21 человек) это были стационарные больные, которых госпитализировали по поводу других дерматозов (атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит, параспориоз, розацеа, липоидный некробиоз). В 27 случаях паховая дерматофития диагностирована впервые, у 3 человек отмечен рецидив заболевания.

В результате лабораторного обследования у 14 пациентов был обнаружен *Epidermophyton floccosum* (46,8 %), у 8 — *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* (26,6 %), в 4 — *Trichophyton rubrum* (13,3 %) и у 4 женщин выявлена ассоциация дерматофитов и грибов рода *Candida* (13,3 %).

Следует отметить, что у большинства пациентов грибковое поражение паховых складок носило изолированный характер. Сочетание с микозом стоп отмечено лишь в 4 случаях, у двух больных диагностирован онихомикоз и у двух пациентов, страдающих сахарным диабетом и ожирением, наблюдался дерматомикоз под молочными железами. Также у одного больного с атопическим дерматитом руброфития носила генера-

лизованный характер с поражением как гладкой кожи туловища, так и стоп.

В случаях выявления *Epidermophyton floccosum* клиническая картина паховой эпидермофитии в основном была типичной. Однако у трех пациентов поражение кожи носило односторонний характер, что можно расценить как некий патоморфоз заболевания.

При других возбудителях каких-либо клинических особенностей не выявлено, дерматологическая картина соответствовала клинико-лабораторному диагнозу.

При анализе анамнеза больных с рецидивирующим характером паховой эпидермофитии выяснилось, что пациенты ранее получали противогрибковую терапию, однако эффективность ее была временной. После исключения каких-либо факторов эпидемиологического характера (сопутствующий микоз стоп, онихомикоз, болезненные дерматофитии в семье, вредное производство, посещение бассейна или бани), которые могли бы послужить причиной обострений или повторного заражения, пациенты дополнительно были осмотрены с помощью дерматоскопа. Выявлено микотическое поражение волосяных фолликулов мошонки, которое при обычном осмотре не визуализировалось. Это дало нам основание для проведения дерматоскопиии всем больным, что позволило в двух случаях выявить грибковый фолликулит при впервые установленном диагнозе.

### Результаты исследования

У всех пациентов, получавших терапию «Ламизил Дермгелем 1 %», отмечено этиологическое излечение независимо от природы паховой дерматофитии. Это подтверждено повторным лабораторным исследованием соскобов с гладкой кожи через 7 дней после окончания лечения.

Клиническая эффективность несколько отставала по динамике от этиологической. Полное клиническое излечение после окончания терапии, то есть полное восстановление неизменного эпидермиса, мы не отметили ни в одном случае. Обычно клиническое излечение наступало в сроки от 2 до 3 нед после завершения лечения, что в основном зависело не от характера возбудителя, а от длительности самой паховой дерматофитии.

Кожный зуд, ведущая жалоба, практически полностью купировался в 89 % случаев на второй день лечения, а у 11 % — на третий. Также мы наблюдали достаточно быстрое стихание местных воспалительных явлений — гиперемии и отечности, интенсивность которых снижалась на 60–70 % ко 2–3-му дню лечения. Затем динамика несколько замедлялась, и у большинства па-

циентов к концу лечения гиперемия переходила в гиперпигментацию различной степени интенсивности. Собственно, именно это и не позволило нам констатировать клиническое излечение, которое мы были вынуждены фиксировать после исчезновения и вторичных изменений кожи. Мы так подробно останавливаемся на этом вопросе в связи с тем, что практические врачи подчас ждут полной клинико-этиологической излеченности сразу после курса местной противогрибковой терапии и считают лечение неэффективным, если у пациента наблюдаются остаточные кожные проявления. Наши исследования свидетельствуют о неправомерности такого мнения и еще раз подчеркивают, что основным критерием для оценки полноценности лечения является отсутствие мицелия патогенных грибов при повторном лабораторном обследовании.

Как было указано выше, динамика регресса клинической симптоматики практически не зависела от вида возбудителя, что можно проиллюстрировать несколькими наблюдениями при паховой эпидермофитии, паховой руброфитии и смешанном дерматофитно-кандидозном поражении.

Отдельно следует остановиться на группе пациентов, у которых был выявлен дерматофитный фолликулит. Эти больные вначале также получали монотерапию «Ламизил Дермгелем 1 %». Однако после установления этиологической излеченности поражения гладкой кожи им был рекомендован курс перорального приема «Ламизила» по 250 мг 1 раз/сут в течение двух недель. Основанием для этого служил анамнез больных с рецидивирующим течением дермомикоза, у которых предшествующая местная противогрибковая терапия не обеспечивала стойкого противорецидивного эффекта. Как показало дальнейшее клиническое наблюдение в течение 4 мес, такой подход оказался оправданным — обострений паховой дерматофитии не наблюдалось.

Также после окончания основного курса лечения дополнительную системную терапию флюкостатом назначили двум женщинам со смешанным дерматофитно-кандидозным поражением, так как у них в процессе обследования был выявлен кандидозный вульвовагинит. Однако прогноз для них в целом представляется сомнительным, так как обе страдают инсулинозависимым сахарным диабетом, который, как известно, является благоприятным фоном для грибковых инфекций.

Переносимость терапии была хорошей, общих и местных побочных и нежелательных явлений при применении «Ламизил Дермгеля 1 %» не зарегистрировано.

## Обсуждение

Полученные данные в целом подтверждают имеющиеся сведения о высокой эффективности местных форм тербинафина при лечении дерматофитий кожи [1, 4, 9]. Однако, в отличие от 1 % крема «Ламизил», где показатель излеченности составляет 86–89 %, новая форма в виде геля оказалась более активной в отношении различных возбудителей грибковой природы. Также подтверждено, что недельного курса местного использования препарата достаточно для полной санации гладкой кожи от микотической инфекции. Высокий процент клинико-этиологического эффекта, по-видимому, связан, в первую очередь, с применением новой формы препарата в виде геля. Необходимо отметить, что похожие результаты получены и за рубежом, где изучали эффективность препарата «Ламизил Дермгель 1 %» при микозах гладкой кожи [1]. Некоторые же отличия могут быть обусловлены временем проведения повторного лабораторного обследования. Его проведение, исходя из фармакокинетики тербинафина, по-видимому, наиболее целесообразно через 7 дней после окончания курса терапии.

Наблюдаемое в процессе лечения быстрое стихание таких симптомов, как зуд, отечность и гиперемия, свидетельствуют в пользу высказанного ранее мнения о противовоспалительном эффекте тербинафина, что позволяет применять наружные формы препарата, не назначая дополнительную терапию топическими стероидами.

Имеющиеся наблюдения о возможных рецидивах паховой дерматофитии могут быть связаны с тем, что, как было показано нами, в ряде случаев сочетаются поражения гладкой кожи и волосяных фолликулов области мошонки. По-видимому, местные препараты не проникают в них. Тем самым создается резервуар для возбудителя, который со временем вновь поражает гладкую кожу. В связи с этим мы рекомендуем использовать при осмотре больных дерматоскопию и в случаях выявления признаков возможного вовлечения в микотический процесс воло-

сыных фолликулов проводить пациентам комбинированную терапию с включением в нее системных антимикотиков.

При анализе полученных клинико-эпидемиологические результатов также привлекает внимание некоторое их несоответствие с данными литературы о частой ассоциации паховых дерматофитий с грибковыми поражениями кожи стоп и онихомикозами. Наверное, это связано с тем, что мы проводили исследование в осенне-зимний период, который является «эпидемиологически спокойным» для грибковых инфекций. Однако частое выявление в это время паховых дерматофитий у больных с другими дерматозами свидетельствует о необходимости тщательного осмотра пациентов при поступлении, чтобы не пропустить сочетанного кожного процесса. Это представляется важным, так как данные литературы убедительно демонстрируют, что грибковое заболевание может как способствовать обострению основного кожного процесса, так и снижает эффективность терапии [3].

## Заключение

«Ламизил Дермгель 1 %» является высокоэффективным средством для местной терапии при паховых дерматофитиях. По целому ряду показателей он не только не уступает, но и превосходит многие современные антимикотики. К ним следует отнести широкий спектр антимикотической активности, который охватывает как дерматофитные, так и кандидозные поражения, что подтверждается 100 % этиологическим излечением. Проведенные исследования свидетельствуют также о клинической эффективности и безопасности препарата «Ламизил Дермгель 1 %».

Таким образом, «Ламизил Дермгель 1 %» является сегодня одним из наиболее эффективных и удобных в применении препаратов из наружных антимикотиков, его с уверенностью можно рекомендовать для лечения паховых дерматофитий.

Статья предоставлена  
представительством компании  
«Новартис Консьюмер Хелс Сервисез С.А.»  
в Украине

## Список литературы

1. Бонифаз А., Саул А. // Клин. дерматол. и венерол.— 2003.— № 2.— С. 75–78.
2. Машкиллейсон Л.Н. Инфекционные и паразитарные болезни кожи.— М., 1960.— С. 257–290.
3. Потекаев Н.Н., Шерина Т.Ф. К вопросу об ассоциации дерматозов и микозов кожи // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2004.— № 6.— С. 55–57.
4. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Рукавишникова В.М. Ламизил: 10 лет в России.— М.: Мед. книга, 2003.— 96 с.
5. Рукавишникова В.М. Микозы стоп.— М., 2003.— 330 с.
6. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. // Вестн. дерматол.— 2002.— № 3.— С. 31–35
7. Сергеев Ю.В., Кудрявцева Е.В., Сергеев А.Ю. // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней.— 2004.— № 1.— С. 37–41.
8. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов.— М.: Медицина для всех, 2003.— 199 с.

9. Эванс Е.Г., Симан Р.А., Джеймс И.Г // Клин. дерматол. и венерол.— 2004.— № 1.— С. 103—106.
10. Hill S., Thomas R. et al. An investigation of the pharmacokinetics of topical terbinafine (Lamisil) 1 % cream // Br. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 127.— P. 396—400.
11. Nolting S., Brautigam M. The clinical meaning of terbinafine's antimicrobial activity // Br. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 126.— P. 56—60.
12. Rosen T., Schell B.-J., Orenge I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations // Int. J. Dermat.— 1997.— Vol. 36.— P. 788—792.

А.А. Халдін, В.Ю. Сергеев, І.М. Ізюмова

## Сучасні уявлення про пахові дерматофітії: етіологія, епідеміологія, клініка та ефективна терапія

Визначено причини пахових дерматофітій, їхнє поширення і деякі особливості клінічних виявів. Головну увагу приділено оцінці клініко-етіологічної ефективності нової місцевої форми тербінафіну «Ламізіл Дермгель 1 %» при грибкових ураженнях пахової ділянки. У 30 хворих досягнуто 100 % позитивного результату.

A.A. Khaldin, V.Yu. Sergeev, I.M. Izumova

## Modern view on inguinal dermatophytosis: etiology, epidemiology, clinic and effective therapy

The main attention payed to estimation of clinic and etiological efficacy of new topical form of terbinafin Lamizil Dermgel 1 % in inguinal dermatophytosis. A 100 % positive result was shown in 30 patients.



Т.В. Святенко<sup>1</sup>, М.А. Николайчук<sup>1</sup>,  
А.А. Франкенберг<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровская медицинская академия

<sup>2</sup>Днепропетровский областной  
кожно-венерологический диспансер

## Современные возможности и ближайшие перспективы в лечении бактериальных инфекций кожи

### Ключевые слова

Пиодермии, антибиотикотерапия, «Банеоцин».

Несмотря на значительные успехи современной антибиотикотерапии актуальной проблемой дерматовенерологии остаются бактериальные инфекции кожи. Неблагоприятные изменения иммунологической реактивности макроорганизма, отмечаемые в последние годы, определяют увеличение количества больных с пиококковым поражением кожи, а также ухудшение результатов лечения: существенно увеличились средние сроки терапии, участились случаи неблагоприятного исхода, а также генерализации инфекции и различного рода токсико-аллергических реакций.

Пиококковые поражения кожи чрезвычайно распространены и занимают первое место в структуре кожных болезней. Это обусловлено тем, что пиодермии нередко принимают хроническое, рецидивирующее течение, требуют упорной, продолжительной терапии. Фурункул

(рис. 1), карбункул, гидраденит, сикоз — далеко не весь список форм этой нозологической группы. Значительная распространенность стафилококков и стрептококков (рис. 2–5) в природе (одежда, жилье, помещения, уличная пыль), на слизистых оболочках, а также на коже больных, и лиц без заметных патологических изменений (бациллоносители составляют от 20 до 75 % обследованных), возможность при известных условиях перехода непатогенных форм в патогенные на поверхности самой кожи — все это делает понятным широкое распространение пиодермитов. Причиной заболевания являются микроорганизмы (в основном, стафилококки и стрептококки, реже — синегнойная палочка и другие). Доказано, что стафилококки почти всегда находятся на коже здоровых лиц, однако лишь у 10 % обнаруженные штаммы являются патогенными, тогда как у болеющих или пере-



Рис. 1. Фурункул



Рис. 2. Слева — колонии стафилококков, справа — стрептококков

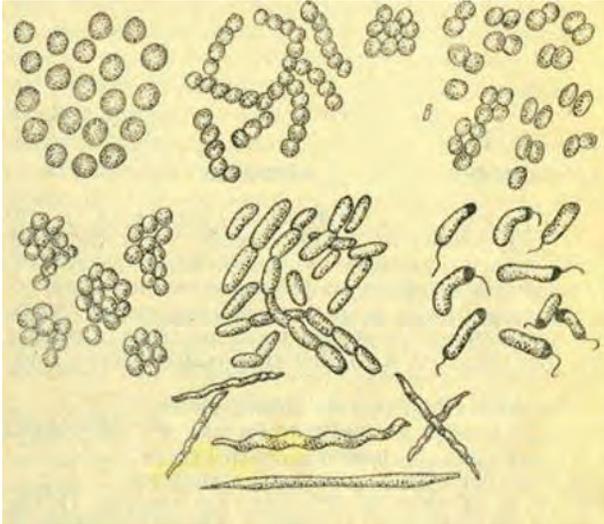


Рис. 3. Микрококки, стрептококки, диплококки, стафилококки, палочки, вибрионы

болевших стафилодермией этот процент резко возрастает (до 90 %). Частота нахождения стрептококков на коже здоровых людей значительно ниже — до 6—10 % [4]. На коже стафилококки чаще находятся в устьях волосяных фолликулов и протоках сальных желез и вызывают гнойно-экссудативную воспалительную реакцию с образованием пустулы (гнойничка; рис. 6). В верхних дыхательных путях, в том числе и в полости рта, патогенные стафилококки обнаруживаются почти у половины здоровых людей. Стрептококки поражают эпидермис, не проникая в его придатки, и вызывают серозно-экссудативную воспалительную реакцию с образованием поверхностного дряблого пузыря — фликтены (рис. 7) [1, 4, 7].

Большую роль в развитии пиодермии играют входные ворота инфекции и снижение защитных сил организма. Источником патогенных микро-

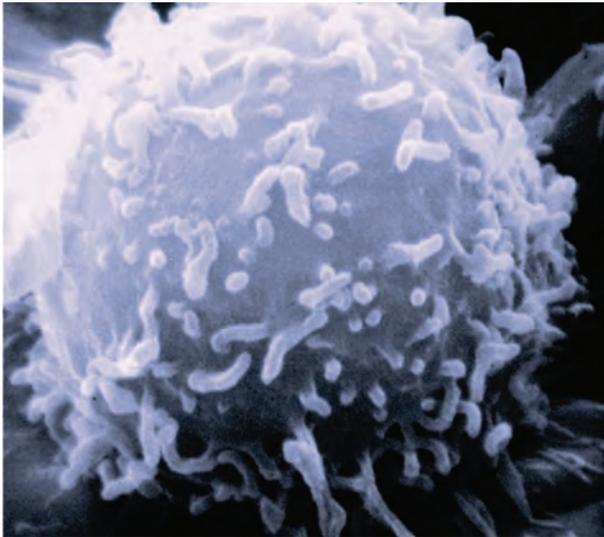


Рис. 4. Стафилококки и стрептококки



Рис. 6. Фолликулит



Рис. 5. Пневмококки, стафилококки, стрептококки, гемофильная палочка



Рис. 7. Ангулярный стоматит

организмов могут быть бактериальная флора кожи, верхних дыхательных путей, а также окружающая среда. В кожу стафилококки и стрептококки проникают в местах микротравм. Ведущая роль в возникновении пиодермии принадлежит угнетению клеточного и гуморального иммунитета. В зависимости от возбудителя выделяют стафилококковые, стрептококковые и смешанные пиодермии (рис. 1, 6–13). По глубине поражения кожи различают поверхностные и глубокие пиодермии. По течению пиодермии могут быть острыми и хроническими [4, 6].

Острая инфекционная стрептококковая болезнь, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией и воспалением ограниченного участка кожи — рожа, вызывается бета-гемолитическим стрептококком группы А. *S. pyogenes*. Заражение происходит при внедрении возбудителя в кожу при ее предварительной микротравматизации — потертостях, ссадинах, царапинах, расчесах, трещинах, грибковом поражении и даже незаметных нарушениях ее целостности. Нередко возбудителя переносит сам больной, если у него есть другое стрептококковое заболевание. Предрасполагающими факторами болезни являются дегенеративные изменения кожи, распространенные у пожилых, и нарушения лимфатического дренирования. Наиболее часто поражаются лицо в области краев носовых отверстий, носогубных складок, на спинке носа, на одной или обеих щеках в форме бабочки, у углов рта и наружного слухового прохода, а также волосистая часть головы. Несколько реже воспаление бывает на ногах, еще реже — в других областях. После проникновения стрептококка распространяется ток лимфы и поражает лимфатическую систему кожи. Развивается выраженный отек ткани, расширение лимфатических сосудов и кровеносных капилляров. Воспалительный экссудат может отслаивать эпидермис с образованием пузырей. Болезнь имеет склонность к рецидивам, которые обычно возникают на том же месте. При этом ткань кожи постепенно замещается рубцовой соединительной тканью [3, 9, 12].

Пиококковые поражения кожи, обусловленные бактериями, как спутники ВИЧ-инфекции, многочисленны и разнообразны. *Staphylococcus aureus* — наиболее частый возбудитель бактериальных инфекций кожи у ВИЧ-инфицированных. Носительство стафилококков в носоглотке у ВИЧ-инфицированных выявляют в два раза чаще, чем у остального населения. Чаще всего из бактериальных поражений кожи встречаются фолликулиты, приобретающие подчас клиническое сходство с юношескими угрями (акнеформные фолликулиты) и различные фор-

мы импетиго. Акнеформные фолликулиты вначале ограничены поражением лица, спины, верхней части груди. Их появлению может предшествовать диффузная эритема. В дальнейшем они распространяются по туловищу, захватывают плечи, бедра, промежность и другие участки кожи. Присоединение зуда, особенно на бедрах и в области промежности, часто приводит к экскориации и экзематизации. В самостоятельные разновидности выделяют так называемые аксиллярные фолликулиты, когда они ограничиваются лишь подкрыльцовыми впадинами, и стерильные (культурально-негативные), при которых посева не дают роста стафилококка (микроскопически часто обнаруживают *Pityrosporum orbiculare*). Стафилококковая инфекция служит причиной фолликулитов, фурункулов, карбункулов, флегмоны и тромбоза, а также осложняет течение других дерматозов — диффузного нейродермита, чесотки, хронического язвенного герпеса, саркомы Капоши. Каждое из перечисленных заболеваний может осложниться бактериемией и сепсисом. У ВИЧ-инфицированных описаны фурункулы и карбункулы различной локализации, в том числе в области головы и шеи. Цикл развития фурункула при этом значительно удлиняется, а лечение нередко оказывается малорезультативным. По данным многих исследователей ценным клиническим маркером ВИЧ-инфекции служат хронические формы пиококкового процесса — вегетирующая, диффузная и особенно шанкриформенная пиодермии (см. рис. 11) [4, 10].

Вегетирующая пиодермия, поражающая преимущественно крупные складки, клинически симулирует широкие кондиломы, упорна по течению и стойка к проводимой терапии: антибиотики дают временный эффект, да и то лишь на ранних этапах [10].

Наиболее характерно поражение в виде бактериальных кожных и подкожных абсцессов, абсцессов мягких тканей. Особенно широко распространены эти виды патологии у «шприцевых» наркоманов (в местах инъекций, расположения сосудистого катетера) [10].

Инфекция мышц проявляется в виде мионекроза, газообразующей инфекции мягких тканей, вызываемой анаэробами. Мионекроз характеризуется быстрой деструкцией мышц, местно определяется крепитация, заболевания протекают с общими проявлениями в виде токсемии, обусловлено *Cl. perfringens* (80 % случаев клостридиального мионекроза). Развитию анаэробного мионекроза способствуют болезни периферических сосудов, плохое питание, диабет, ожирение, наркомания [10].



Рис. 8. Рожа, рецидив. Больной М., 54 год



Рис. 9. Рожа. Больная Б., 44 года



Рис. 10. Рожа. Больная Я., 65 лет



Рис. 11. Хроническая язвенная пиодермия. Больная К., 25 лет. ВИЧ-инфицированная КВД г. Кривой Рог



Рис. 12. Подрывающий фолликулит Гоффмана



Рис. 13. Подрывающий фолликулит Гоффмана до лечения

ВИЧ-инфицированные «внутривенные» наркоманы подвержены высокому риску развития и неклостридиального мионекроза. Его обычно вызывают бактероиды и стрептококки [10].

Немаловажно, что рецидивирующие абсцессы, обусловленные стафилококками, пневмококками, гемофильными палочками и другими бактериями, являются СПИД-индикаторами поражения кожи у детей в возрасте до 13 лет с лабораторно подтвержденной ВИЧ-инфекцией [10].

У больных СПИДом при выраженной иммуносупрессии могут появляться поражения кожи с необычной клинической картиной, причиной которых является комбинация нескольких возбудителей (золотистого стафилококка, цитомегаловируса, вируса герпеса, дерматофитов, атипичных микобактерий). Эти кожные изменения имеют вид вегетирующих гиперкератотических папул, язв, напоминают контагиозный моллюск. Развитие кожных поражений непластичных, вирусных и бактериальных предопределено тяжелой иммунодепрессией; патогенез митотической инфекции, возможно, связан с прямым действием ВИЧ на кожу [4, 5].

Установлено, что на коже ВИЧ поражает не только Т-лимфоциты-хелперы, но и клетки Лангерганса, которые играют важную роль в дермальных иммунных реакциях и, возможно, являются местом первичного углубления и накопления ВИЧ в коже.

Более тяжелый ход бактериальных и других инфекций должен наталкивать врача на мысль о возможном иммунодефицитном состоянии больного и о дебюте СПИД-индикаторных инфекций, что является поводом для обследования на ВИЧ.

В последние годы в результате широкого и бесконтрольного применения различных антибактериальных препаратов под влиянием неспецифических и специфических факторов защиты организма произошло изменение ряда биологических свойств возбудителей пиодермитов. Все чаще появляются сообщения об увеличении количества полирезистентных штаммов основных возбудителей данной патологии, расширении спектра их устойчивости к противомикробным препаратам, возникновении трансформированных и  $\beta$ -лактамазопродуцирующих мутантов. Говоря о лечении пиодермий, следует помнить, что для назначения системной антибактериальной терапии должны быть показания, что позволяет снизить процент необоснованного их применения и тем самым избежать увеличения количества резистентных штаммов возбудителей. К таким показаниям относятся: длительное, хроническое течение процесса, общие явления (лихо-

радка, слабость, головная боль), развитие регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангит), а также глубокие формы пиодермий с локализацией на лице и шее.

Предпосылкой, определяющей актуальность лечения инфекционных поражений кожи и мягких тканей, является высокий процент распространенности пиодермий в повседневной жизни. Предрасполагающими причинами развития гнойничковых инфекций кожи служат микротравмы (ссадины, порезы, уколы, укусы, расчесы), загрязнения кожи. Главным условием успешного лечения бактериальных инфекций является эффективное подавление микробного возбудителя, что достигается прежде всего применением антибактериального средства с широким спектром действия. Бактериальные инфекции кожи весьма распространены, а их тяжесть может варьировать от пиодермий легкого течения до угрожающих жизни инфекций. Таким образом, лечение пиодермии подразделяется на общее и местное (наружное). При острых поверхностных пиодермиях можно назначать местное антибактериальное лечение. Местное лечение гнойных ран в зависимости от фазы раневого процесса (фазы воспаления, фазы регенерации, фазы реорганизации рубца) направлено на antimicrobial активность в отношении стафилококков, стрептококков и других микроорганизмов. Так, в фазе воспаления местное лечение направлено на борьбу с инфекцией, адекватное дренирование, ускорение очищения раны, уменьшение системных проявлений воспалительной реакции; фаза регенерации включает борьбу с инфекцией, защиту грануляционной ткани и стимуляцию репарации, фаза реорганизации рубца должна быть направлена на ускорение эпителизации [11].



Рис. 14. Подрывающий фолликулит Гоффмана после лечения «Банеоцином»

Современные антибактериальные препараты для местного лечения ран на всех этапах комплексного лечения должны: способствовать сокращению сроков системной антимикробной терапии, предупреждать развитие побочных явлений и формирование резистентности микрофлоры к используемым системным антибиотикам, иметь хорошую переносимость, не должны содержать компоненты, оказывающие системное действие, вызывать перекрестную резистентность к другим антибиотикам, используемым для лечения пациентов с тяжелыми системными инфекциями [10, 11].

Комбинация неомицин + бацитрацин («Банеоцин») отвечает таким требованиям. «Банеоцин» единственный в Украине содержит рекомендованную ВОЗ комбинацию антибиотиков для наружного применения.

«Банеоцин» обладает:

- активностью в отношении грамотрицательной, грамположительной флоры;
- синергизмом двух антибиотиков;
- способностью создавать бактерицидные концентрации в гнойном очаге;
- отсутствием системного влияния.

#### Выводы

Синергичное действие двух антибиотиков препарата «Банеоцина» обеспечивает широкий антимикробный спектр, охватывающий как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Высокая эффективность и безопасность определяют возможность широкого применения препарата в общемедицинской практике. На рис. 14 представлены результаты местного лечения пациента «Банеоцином» (7-й день лечения).

#### Список литературы

1. Адашкевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. — 2-е изд. — М.: Мед. лит., 2009. — С. 120—137.
2. Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б.М. Дадченко. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
3. Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. — М.: ДизайнПресс, 2000. — 145 с.
4. Глухенький Б.Т., Делекторський В.В., Федоровская Р.Ф. Гнойничковые болезни кожи. — К.: Здоров'я, 1983. — 133 с.
5. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. — Тв. пер., 2000. — 568 с.
6. Каламкарян А.А. Стафилококковые поражения кожи. — М.: Медицина, 1989. — 138 с.
7. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей в 4 т. / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1. — 576 с.
8. Лечение кожных болезней / Под. ред. А.Л. Машкиллейсона. — М., 1990. — 276 с.
9. Роза (клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей / Еровиченков А.А., Малов В.А., Лиенко А.Б., Анохина Г.И., Колаева Н.В. — 2005. — 28 с.
10. Спизженко Ю.П., Дашук А.М., Лагода А.Е., Черникова Л.И. ВИЧ/СПИД-инфекция. — 2002. — С. 274—278.
11. Суколин Г.И. Клиническая дерматология: Краткий справочник по диагностике и лечению. — СПб: Гарт-Курсив, 1997. — 384 с.
12. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М. и др. Инфекционные болезни с поражением кожи / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб: Фолиант, 2003. — С. 206—207.

Т.В. Святенко, М.А. Ніколайчук, А.А. Франкенберг

### Сучасні можливості і найближчі перспективи в лікуванні бактеріальних інфекцій шкіри

У статті узагальнено дані літератури щодо бактеріальної інфекції шкіри. Останніми роками зростає кількість хворих з піококовим ураженням шкіри. Піодермії нерідко набувають хронічного, рецидивного перебігу, потребують тривалої терапії. Звертається увага на той факт, що синергічна дія препарату «Банеоцин» забезпечує широкий антимікробний спектр. Висока ефективність препарату і водночас безпечність зумовлюють можливість широкого його застосування в загальномедичній практиці.

T.V. Sviatenko, M.A. Nikolaichuk, A.A. Frankenberg

### Modern resources and nearest perspectives in the treatment of skin bacterial infections

A literature data about bacterial skin infection were analyzed in the article. Last years increased quantity of patients with pyococcus skin infection. Piodermia often has chronic recurrent course and need prolonged treatment. Attention was paid to that fact that synergizing effect of Baneozin provide wide antimicrobial spectrum. High efficacy of Baneozin and its safety permit its widespread using in medical practice.



Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Место антигистаминных препаратов в терапии зудящих дерматозов аллергического генеза

### Ключевые слова

Антигистаминные препараты, дерматозы аллергического генеза, левоцетиризин, лечение.

Одной из наиболее частых проблем, которая приводит пациента на прием к дерматологу, являются заболевания с аллергическим компонентом в патогенезе (атопический дерматит, экзема, аллергический дерматит, крапивница, токсикодермия). В последнее время распространенность этих дерматозов резко возросла как у взрослых, так и у детей [5, 11]. Сложные механизмы регуляции иммунной системы, в которых защитные физиологические реакции порой приобретают патологический характер, генетическая предрасположенность организма и практически не поддающиеся подсчету аллергены, изменение инфекционной нагрузки и характера питания — все это лишь некоторые причины дерматозов аллергического генеза [6].

Клинические проявления этих заболеваний различны, но лежащие в их основе патогенетические механизмы сходны. Одним из главных медиаторов аллергических реакций является гистамин, типичные клинические проявления его действия со стороны кожи — ощущение зуда и волдырно-гиперемическая реакция. Известно, что пруритогенным действием обладают серотонин, протеазы, такие как каллекреин, папаин, а также брадикинин, простагландины PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> и PGH<sub>2</sub>, лейкотриены LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, эйкозаноиды [21]. Расчесы, повреждение поверхности кожи приводят к усиленной продукции и выбросу провоспалительных цитокинов эпидермоцитами, что может усиливать зуд и инициировать порочный круг. Повреждения кожи, наносимые пациентом при зуде, являются входными воротами для инфекции, способству-

ют усилению пигментации кожи, ее утолщению, лихенификации, удлинению процесса регенерации. Сильный зуд вызывает не только дискомфортное состояние, но и бессонницу, повышенную раздражительность, что в свою очередь значительно снижает качество жизни пациента.

Симптоматическое лечение аллергических заболеваний кожи антигистаминными препаратами (АГП) является общепризнанным принципом терапии. Сегодня доступны практически все достижения мировой фармакологической науки в этой области, они значительны — насчитывается более 60 монокомпонентных АГП для системного применения, появились новые средства для лечения аллергии — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингибиторы 5-липоксигеназы, стабилизаторы мембран тучных клеток, антихемотаксические агенты и другие. При таком обширном терапевтическом арсенале специалист неизбежно сталкивается с проблемой оптимального выбора [2, 24].

Следует заметить, что термин «антигистаминные препараты» несколько устарел, поскольку не отражает особенностей фармакодинамики большинства новых препаратов, являющихся антагонистами не только гистамина, но и других медиаторов аллергии. Тем не менее, основным механизмом противоаллергического эффекта средств этого класса остается способность конкурентно блокировать H<sub>1</sub>-рецепторы гистамина посткапиллярных венул, не оказывая выраженного влияния на H<sub>2</sub>- и H<sub>3</sub>-рецепторы.

В классификации АТС ВОЗ пересмотра 2004 года [14] по химической принадлежности выде-

лено шесть основных групп АГП для системного применения. Особенности химической структуры определяют некоторые фармакотерапевтические свойства препаратов. Для большинства производных этаноламина (хлоропирамин) характерны выраженный М-холинолитический и седативный эффекты. Алкиламины (диметинден, ципрогептадин) являются одними из наиболее активных антагонистов  $H_1$ -рецепторов, при этом седативные свойства у них обычно выражены слабо. Большинство производных пиперазина (дифенгидрамин, клемастин) также проявляет слабый седативный эффект. Холинолитические свойства фенотиазинов (прометазин) аналогичны производным этиленамина. Препараты фенотиазинового ряда часто применяют как противорвотные средства. Производные пиперазина отличаются высокой селективностью по отношению к  $H_1$ -рецепторам при отсутствии или слабой выраженности холинолитических свойств и влияния на ЦНС.

С клинической точки зрения более важным представляется выделение трех генераций антигистаминных средств — с учетом не столько времени их создания, сколько наличия у них дополнительных свойств и фармакодинамических особенностей [3, 23]. АГП I поколения не являются высокоселективными в отношении  $H_1$ -рецепторов — они блокируют также и другие, в частности холинергические и мускариновые рецепторы, что клинически проявляется сухостью слизистых, у некоторых чувствительных людей возможны расстройство мочеиспускания и ухудшение зрения. Препараты применяют в относительно высоких терапевтических дозах, характеризуются неполным связыванием с  $H_1$ -рецепторами, кратковременностью действия (4–12 ч), что обуславливает необходимость многократного приема в сутки. Наиболее значимым побочным эффектом, связанным с прохождением препаратов через гематоэнцефалический барьер, является седативный, проявляющийся сонливостью и нарушением психомоторных функций. Побочные эффекты — тахифилаксия (привыкание к 7–12-м суткам), стимуляция аппетита, прибавка в весе, дисфункция пищеварения [4, 10].

Сегодня применение АГП I поколения ограничено из-за низкого терапевтического действия и нежелательных побочных эффектов. Вместе с тем они остаются и останутся в ближайшем будущем в арсенале врачей. Это связано с наличием инъекционных форм, которые необходимы при лечении острых и неотложных состояний; с относительно низкой стоимостью и доступностью для большинства населения, особенностями

побочных эффектов, которые в определенных ситуациях могут оказаться желательными (например, седативный эффект для уменьшения зуда и нормализации сна у гипервозбудимых детей раннего возраста). В связи с этим применять препараты I поколения предпочтительно коротким курсом, в период выраженного зуда, если не планируется длительное лечение.

Фармакокинетические свойства «классических» (седативных) и новых (неседативных) антигистаминных средств значительно различаются. Современные АГП имеют высокую специфичность и сродство к  $H_1$ -рецепторам, большую длительность действия (12–24 ч), что позволяет назначать их 1–2 раза в сутки. Более длительное действие АГП новых поколений связано с тем, что они неконкурентно связываются с  $H_1$ -рецепторами, а образовавшиеся в результате этого лиганд-рецепторные комплексы диссоциируют весьма медленно. Максимальный период полувыведения с учетом образования активного метаболита имеет астемизол (10 и более суток); он способен угнетать кожные реакции на гистамин и аллергены в течение 6–8 нед. АГП II поколения хорошо всасываются из пищеварительного канала. Максимальная концентрация исходного соединения в плазме крови обычно наблюдается через 1–3 ч, а максимальная концентрация активного метаболита, если такой образуется, — спустя 0,5–2 ч [2, 12]. Одновременный прием пищи по-разному влияет на их всасывание: абсорбция астемизола при этом снижается на 60 %, всасывание эбастина и лоратадина повышается, а всасывание акривастина, азеластина и цетиризина не изменяется. Дополнительные противоаллергические эффекты (способность стабилизировать мембраны тучных клеток, подавлять индуцированное накопление эозинофилов в дыхательных путях) расширяет спектр показаний к применению.

Однако широкое использование АГП II поколения поставило вопрос безопасности терапии — возникла проблема кардиотоксического действия препаратов. К началу девяностых годов прошлого столетия в мире было зафиксировано 250 случаев синдрома «пируэта» у пациентов, получавших терфенадин и астемизол. Эти препараты блокируют выходящий из клетки ионный калиевый поток, удлиняют потенциал действия, интервал QT и задерживают реполяризацию мембран миокарда. Лечебный эффект большинства препаратов связан с образованием в организме из исходных соединений (посредством окисления системой цитохрома P450) промежуточных или конечных метаболитов, способных блокировать  $H_1$ -рецепторы. Соответственно при пе-

редозировке, нарушении функции печени или одновременном приеме ингибиторов микросомальных ферментов метаболизм исходных соединений замедляется, а их концентрация в плазме крови растет, отрицательно влияя на электрическую активность миокарда. Вероятность развития кардиотоксического эффекта этих препаратов увеличивается при одновременном назначении с макролидами (эритромицином, азитромицином, кларитромицином), противогрибковыми средствами группы азолов (кетоназолом и итраконазолом), некоторыми антиаритмическими средствами (хинидином, прокаинамидом, дизопирамидом), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени и электролитным дисбалансом.

В последующем на основе АГП II поколения были разработаны неметаболизируемые  $H_1$ -антагонисты. В Украине зарегистрировано несколько препаратов III поколения: производные терфенадина (фексофенадин) и лоратадина (дезлоратадин), астемизола (норастемизол) и цетиризина (левоцетиризин). Препараты данной группы на сегодня признаны наиболее безопасными. Кроме значительной селективности в отношении периферических  $H_1$ -рецепторов, отсутствия седативного и кардиотоксического действия, они обладают дополнительными противоаллергическими эффектами: тормозят выделение медиаторов системного аллергического воспаления, включая цитокины и хемокины (триптаза, лейкотриен  $C_4$ , простагландин  $D_2$ , интерлейкины 3, 4 и 8, фактор некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, уменьшают экспрессию молекул адгезии (в том числе P-селектина и ICAM-1), подавляют хемотаксис и активацию эозинофилов и образование супероксидного радикала [4, 21]. Активность метаболитов может быть в 2–4 раза выше по сравнению с исходным соединением (для метаболитов акривастина, эбастина и лоратадина) или такой же (для метаболитов астемизола), а период полувыведения и продолжительность лечебного действия некоторых метаболитов гораздо выше, чем у препарата-предшественника (терфенадин, фексофенадин, эбастин). Поэтому применение АГП III поколения более оправдано при долговременной терапии у пациентов с аллергическими заболеваниями, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления: хронической крапивницы, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита. Особенности фармакокинетики, хо-

роший профиль безопасности и высокая клиническая эффективность делают препараты III поколения наиболее перспективными АГП в настоящее время [1, 9].

Одним из представителей III поколения АГП является препарат «Алерон» (компания «Актавис») действующее вещество которого, левоцетиризина дигидрохлорид, содержит только активный, левовращающий изомер цетиризина, обладающий особыми характеристиками. Известно, что цетиризин представляет собой рацемическую смесь двух изомеров — левоцетиризина и декстроцетиризина (последний практически не обладает антигистаминным действием). Левоцетиризин (R-энантиомер) действует избирательно и длительно, а также обладает рядом неоспоримых преимуществ: имеет вдвое большее сродство (аффинность) к  $H_1$ -рецепторам и в два раза активнее цетиризина, практически не метаболизируется в организме, что снижает риск побочных эффектов и лекарственных взаимодействий [19].

Избирательность левоцетиризина в отношении  $H_1$ -гистаминовых рецепторов в 600 раз выше, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре, в связи с чем его антихолинергическое и антисеротониновое действие сводится к минимуму [18]. Кроме прямого антигистаминного действия, левоцетиризин в терапевтических концентрациях проявляет противовоспалительный эффект, оказывая тормозящее влияние на компоненты воспалительного каскада, включая цитокины и хемокины, уменьшая экспрессию молекул адгезии, привлечение и миграцию эозинофилов, образование супероксидного радикала; легко и быстро проникает в кожу, накапливаясь в ней в высоких концентрациях [3, 24].

Левоцетиризин обладает отличным фармакокинетическим профилем, благодаря чему после однократного перорального приема 5 мг препарата максимальная концентрация в плазме регистрируется через 30 мин — 1 ч, его действие начинается через 12 мин у 50 % больных, через 1 ч — у 95 % и сохраняется в течение 24 ч, что удобно в применении. Среди всех известных АГП левоцетиризин, как и его предшественник цетиризин, имеет наименьший объем распределения (0,3–0,41 л/кг), в то время как мизоластин — 1–1,2 л/кг, фексофенадин — 5,4–5,8 л/кг, лоратадин — 43 л/кг [16]. Считается, что низкий объем распределения обусловлен выраженным связыванием левоцетиризина с белками плазмы крови — на 91,2 %. Это снижает экспозицию к циркулирующему препарату тех тканей, которые не являются мишенями терапевтического дей-

ствия, что способствует как эффективности, так и безопасности препарата.

При изучении эффективности различных АГП оказалось, что средства с более высокой *in vitro* аффинностью к рецепторам и длительным периодом полувыведения вызывают менее сильное и выраженное купирование кожных симптомов аллергии. Поэтому в последнее время в качестве критерия фармакодинамической оценки предлагают показатель «оккупации» рецептора. «Оккупация» H<sub>1</sub>-рецепторов через 4 и 24 ч после приема терапевтических доз составила для левоцетиризина 90 и 57 %, для фексофенадина — 95 и 15 %, для дезлоратадина — 71 и 32 %. Этим данным соответствовали и результаты определения торможения препаратами волдырной и гиперемической реакций, оцениваемые через 4 и 24 ч после внутрикожного введения гистамина. Наибольшее тормозящее действие было у левоцетиризина — 100 и 60 % (у дезлоратадина — соответственно 34 и 32 %) [15, 20].

Максимальное подавление кожных реакций при проведении провокационных проб со стандартизированными вытяжками из аллергенов наблюдалось в 72–87 % случаев при применении левоцетиризина и в 23–33 % — при использовании дезлоратадина. Эти результаты основаны на данных анализа крови и биопсии [17].

После применения левоцетиризина длительно сохраняется лечебный эффект. Так, согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования в месте подкожного введения гистамина при пятидневном курсе лечения противогистаминная активность лоратадина и дезлоратадина исчезла спустя 24 часа, фексофенадина — через 2 сут, цетиризина и левоцетиризина — лишь спустя 3–4 сут. Доказана хорошая переносимость левоцетиризина при длительном приеме (более 3 мес) с сохранением высокой эффективности [23].

В небольших количествах (менее 14 %) левоцетиризин метаболизируется в печени путем деалкилирования с образованием фармакологически неактивного метаболита (в отличие от других антагонистов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, которые метаболизируются в печени с помощью системы цитохромов). Период полувыведения составляет 7–10 ч, препарат не кумулируется, полностью выводится из организма за 96 ч, при этом 85,4 % препарата выводится в неизменном виде почками с мочой, не взаимодействует с другими препаратами, поэтому его можно рекомендовать пациентам с заболеваниями печени и почек.

Данные многочисленных исследований указывают на отсутствие влияния на внутрисердеч-

ную проводимость (длительность интервала QT достоверно не менялась), что позволяет назначать препарат пациентам с заболеваниями сердца. Левоцетиризин не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому в терапевтических дозах не оказывает седативного действия. Разрешен к применению у детей с 6 лет.

В результате двойных слепых рандомизированных перекрестных исследований установлено, что левоцетиризин значительно эффективнее цетиризина, терфенадина и астемизола в достижении быстрого и выраженного ослабления симптомов хронической крапивницы (зуда, волдырей, эритемы) [22]. Вероятно, высоким показателем «оккупации» рецептора для левоцетиризина объясняются результаты сравнительного исследования левоцетиризина («Алерона», представленного на украинском рынке компанией «Активис») и лоратадина у пациентов с хронической идиопатической крапивницей и сезонным аллергическим ринитом. «Алерон» оказался в 2 раза более эффективным в отношении всех симптомов заболеваний уже в первые сутки лечения, после 30-дневного курса терапии клиническое выздоровление отмечено в 5 раз чаще, чем в случае лечения лоратадином [8, 18].

Использование левоцетиризина в лечении распространенных зудящих дерматозов способствует исчезновению зуда, быстрому разрешению высыпаний и препятствует рецидивам [13]. Более выраженный регресс клинической симптоматики (уменьшение зуда, эритемы, инфильтрации кожи) отмечен у пациентов с атопическим дерматитом и экземой под влиянием «Алерона», чем АГП I поколения хлоропирамина [7].

Наш опыт использования препарата «Алерон» в комплексном лечении 54 больных с различными дерматозами (26 — с хронической экземой, 21 — с атопическим дерматитом, 7 — с хронической идиопатической крапивницей) свидетель-

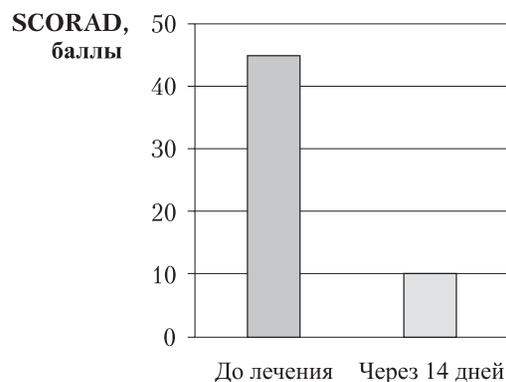


Рисунок. Динамика симптомов АД на фоне лечения «Алероном»

стует о высокой клинической эффективности и безопасности левоцетиризина дигидрохлорида. Пациенты получали препарат в суточной дозе 5 мг на протяжении 14–21 дней в зависимости от выраженности и распространенности процесса. В период лечения не применяли других антигистаминных препаратов.

На 2–3-е сутки терапии у больных хронической экземой уменьшились зуд, отечность и мокнутие, не было новых везикулезных и папулезных высыпаний. Пациенты отмечали более длительную ремиссию, чем после применения других антигистаминных препаратов. У больных атопическим дерматитом под действием препарата «Алерон» снизилась выраженность воспаления на 2–3-е сутки, уменьшилась интенсивность зуда на 3–5-е сутки. Значительное уменьшение симптомов дерматоза происходило на 7–10-й дни приема левоцетиризина (отсутствие зуда, частичный или полный регресс элементов сыпи). К концу терапии индекс SCORAD уменьшился в 4,6 раза (до лечения –  $(42,3 \pm 2,5)$  балла, после лечения –  $(9,1 \pm 0,8)$  балла). Больные хронической идиопатической крапивницей принимали «Алерон» в течение 3 нед. При этом отмечено ослабление зуда на 3–4-е сутки, уменьшение размеров и количества свежих высыпаний – на 7–9-е сутки. Появляющиеся на фоне приема «Алерона» свежие уртикарные элементы не сопровождалась выраженным зудом и характеризовались меньшей отечностью. К концу терапии интенсивность и про-

должительность зуда, количество и размеры высыпаний уменьшились более чем в два раза. В течение 3-месячного периода наблюдения по окончании курса лечения обострения заболевания не зарегистрировано.

Позитивная динамика индекса DIQL (с использованием дерматологического опросника качества жизни) у всех пациентов может свидетельствовать о высокой эффективности лечения, отмечено снижение показателя с  $(26,2 \pm 2,1)$  до  $(6,3 \pm 0,7)$  балла в динамике наблюдения.

Левоцетиризина дигидрохлорид оказывает противозудное, противовоспалительное и антиэкссудативное действие, что способствует быстрому и эффективному устранению симптомов дерматозов, улучшению качества жизни. Необходимо указать, что большинство пациентов отмечают противозудный эффект даже после однократного приема «Алерона». Побочных реакций и непереносимости препарата при проведении лечения у больных не выявлено.

### Выводы

Таким образом, фармакологические особенности, высокая терапевтическая эффективность и безопасность, широкий спектр показаний к применению, экономическая доступность, а также опыт использования в клинической практике позволяют рекомендовать АГП III поколения левоцетиризина дигидрохлорид («Алерон») в качестве препарата выбора для антигистаминной терапии заболеваний кожи аллергического генеза.

### Список литературы

1. Агафонова Е.Е., Захарова А.Б. Опыт применения Левоцетиризина в дерматологической практике // *Consilium Medicum*.— 2008.— № 1.— С. 32–35.
2. Горячкина Л. А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // *Рус. мед. журн.*— 2001.— Т. 9, № 21.— С. 945–949.
3. Гуцин И.С. Перспективы совершенствования противоллергического действия H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов // *Леч. врач.*— 2009.— № 5.— С. 34–40.
4. Зайков С.В. Антигистаминные и неантигистаминные эффекты антигистаминных препаратов // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.*— 2008.— № 5 (16).— С. 16–21.
5. Калюжная Л.Д. Атопический дерматит. Современные вопросы диагностики и лечения // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.*— 2006.— № 1.— С. 19–22.
6. Клиническая алергологія. Руководство для практических врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова.— М.: МЕДпресс-информ, 2002.— 623 с.
7. Коган Б.Г., Верба Е.А. Сравнительная оценка эффективности АГП I и III поколений в комплексной терапии атопического дерматита // *Здоров'я України.*— 2009.— № 3 (208).— С. 2–3.
8. Кузнецова Л.В., Гришило А.П. Опыт применения левоцетиризина у больных аллергическими заболеваниями // *Здоров'я України.*— 2007.— № 18.
9. Кузнецова Л.В., Гришило А.П. Фармакокинетические различия между H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторами: так ли важны в практической медицине? // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.*— 2009.— № 3 (22).— С. 1–4.
10. Левин Я.И., Ковров Г.В. Антигистаминные препараты и седация // *Алергологія.*— 2002.— № 3.— С. 5–12.
11. Мавров І.І., Волкославська В.М., Гутнев О.Л., Денисенко О.І. Забруднення атмосфери та захворюваність алергодерматозами в східному та західному регіонах України: Мат. наук.-практ. конф. «Захворюваність та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість».— К., 2003.— С. 66–69.
12. Полосьянець О.Б., Силина Е.Г. Антигистаминные препараты: от димедрола к телфасту // *Лечащий врач.*— 2001.— № 3.— С. 1–7.
13. Таха Т.В. Применение левоцетиризина в лечении зудящих дерматозов // *Рус. мед. журн.*— 2009.— Т. 17, № 6.— С. 23–25.
14. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDD's). WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodology — Oslo, Norway, 2004.
15. Barbaud A. Levocetirizine has a better overall efficacy than desloratadine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, clinical trial // *Abstr. World Allergy Congress.*— Bangkok, Thailand, 2007.— P. 75.
16. Del Cuvillo A., Mullol J., Bartra I. et al. Comparative pharmacology of the H<sub>1</sub>-antihistamines // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*— 2006.— Vol. 16, N 1.— P. 3–12.

17. Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine // *Brit. J. Clin. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 10, N 3.— P. 212–223.
18. Garg G., Tami G.P. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria // *J. Dermatol. Treat.*— 2007.— 2007.— Vol. 18, N 1.— P. 23–24.
19. Gillard M., Benedetti M.S., Chatelan P., Baltes E. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H<sub>1</sub>-antihistamines // *Inflamm. Res.*— 2005.— Vol. 54, N 10.— P. 367–372.
20. Grant J.A., Reithuisen J.M., Moulart B., De Vos C. A double-blind randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine, with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine and placebo: suppression of histamine induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2002.— Vol. 88, N 7 — P. 190–197.
21. Green R.J. Inflammatory airway disease // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*— 2003.— Vol. 16, N 4.— P. 181–186.
22. Jaurequi I., Ferrer M., Montora J. et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*— 2007.— Vol. 17, N 2.— P. 41–52.
23. Lee D.C., Currie G.P., Lipworth B.A. et al. H<sub>1</sub>-antihistamines // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352, N 11.— P. 1155–1157.
24. Simons F.E. Advances in H<sub>1</sub>-antihistamines // *N. Eng. J. Med.*— 2004.— Vol. 351, N 17.— P. 2203–2217.

Л.А. Болотна

## Місце антигістамінних препаратів у терапії сверблячих дерматозів алергійного генезу

Наведено дані про три покоління антигістамінних препаратів з описом їхніх властивостей, переваг і побічних ефектів. Проаналізовано фармакологічні особливості й ефективність використання для лікування хворих на дерматози алергійного генезу левоцетиризину (препарат «Алерон»).

L.A. Bolotnaya

## A place of antihistaminic preparations in therapy of itching dermatosis of allergic genesis

Data about three generations of antihistaminic medicines with pointing of their properties, advantages and side effects are presented. Pharmacological features and efficiency of the use in medical treatment of dermatosis of allergic genesis levocetirizine are analysed (the Aleron preparation).



А.И. Чоботарь<sup>1,2</sup>, А.В. Томенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медико-санитарная часть  
Государственной летной академии Украины

<sup>2</sup>Кировоградский базовый медицинский  
колледж имени Е.И. Мухина

<sup>3</sup>Кировоградский областной  
кожно-венерологический диспансер

## Случай саркомы Капоши

### Ключевые слова

Саркома Капоши, ВИЧ-инфицированность, вирус.

Интерес к изучению саркомы Капоши в последние годы увеличивается в связи с более частым развитием этого заболевания на фоне ВИЧ-инфицированности. Саркома Капоши является одним из патологических состояний, на основании которых устанавливается диагноз СПИДа. Рост заболеваемости, а также пока еще недостаточная эффективность диагностики и лечения различных типов этого заболевания являются причиной того, что саркома Капоши стала серьезной междисциплинарной проблемой, с которой в повседневной практике все чаще сталкиваются не только дерматологи, онкологи, инфекционисты и патоморфологи, но и терапевты, иммунологи, а также врачи многих других специальностей [1–5].

Саркому Капоши рассматривают как многофокусный неопластический процесс, возникающий из эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов и характеризующийся злокачественной пролиферацией капилляров и периваскулярных клеток соединительной ткани кожи и внутренних органов. Предположения об инфекционной природе саркомы Капоши в 1994 году были подтверждены молекулярно-биологической идентификацией нового герпесвируса человека HHV-8. Позже ДНК-последовательности этого вируса выявлены в биоптатах из очагов поражения различных типов этого заболевания не только у жителей Италии, Центральной Африки, Северной Америки, России, но и Украины. Эпидемиологические данные, а также обнаружение ДНК-последовательностей вируса подтверждают гипотезу о половом пути передачи HHV-8 [1–3].

Сегодня становится ясно, что идиопатический, иммуносупрессивный и СПИД-ассоциированный типы этого заболевания являются, по

сути, вариантами одного патологического процесса, который имеет преимущественно половой путь передачи и в большинстве случаев может быть предотвращен путем исключения полового инфицирования. Саркому Капоши диагностируют на основании клинической картины и результатов гистологического исследования биоптата очага поражения. В то же время при хронической форме идиопатического типа заболевания, когда патологический процесс представлен единичными, субъективно не беспокоящими элементами, больному нередко ошибочно устанавливают сравнительно «безобидные» диагнозы и назначают местную мазевую терапию. В таких случаях пациенты повторно обращаются к врачу лишь при выраженном прогрессировании заболевания, косметических дефектах или затруднении движений в конечностях, связанном с лимфостазом. Именно поэтому срок от начала заболевания до установления правильного диагноза саркомы Капоши вариабельный. Трудность диагностики этого системного опухолевого процесса, тяжесть его течения, сопровождающегося неуклонным прогрессированием, а также недостаточная эффективность лечебных мероприятий требуют от врачей различных специальностей, сталкивающихся по характеру своей работы с больными саркомой Капоши, настороженности по поводу онкологической патологии. Это в первую очередь касается дерматологов-практиков, которые при подозрении на саркому Капоши не должны успокаиваться до тех пор, пока не удастся либо опровергнуть, либо подтвердить диагноз [1–4].

Наибольшей эффективности терапии при разных типах саркомы Капоши можно достичь комплексным патогенетическим подходом, поскольку иммуносупрессия является ведущим фактором патогенеза всех типов этого заболевания.



Фото. Саркома Капоши у ВІС-інфіцириванній

Применение при саркоме Капоши таких традиционных методов лечения, как цитостатическая и лучевая терапия, несомненно, остается актуальным, однако их следует использовать строго по показаниям или в комплексе с иммуномодулирующей терапией. Идеальным является индивидуальный подход к пациенту, с учетом типа

и стадии заболевания, распространенности патологического процесса, степени иммуносупрессии, причин ее возникновения, чувствительности к лекарственным препаратам, степени выраженности побочных эффектов терапии. Необходимо отметить, что при таком подходе в большинстве случаев удастся эффективно контролировать

опухольовий процес при любом типе захворювання, зазвичай з дозволенням більшості висипань і забезпеченням продовжительною ремісії, що в свою чергу збільшує продовжительною і покращує якість життя пацієнта [1–5].

Незважаючи на те, що сьогодні саркома Капоши залишається неизлечимою, є підстави надіятися, що дослідження в цьому напрямку приведуть до розробки принципіально нових лікарських препаратів і методів терапії, забезпечують повне излечение этой болезни, а также позволяющих проводить ефективную профилактику этой болезни у реципиентов органних трансплантатів, осіб, довго отримують імуносупресивну терапію по поводу хронических системних захворювань, ВІС-інфікованих.

Приводим клінічне спостереження.

Больная С., 31 год. Обратилась в ОКВД 21.07.09 с жалобами на висипання на шкірі обличчя, туловища, кінцівок. При цьому відзначала загальну слабкість, різке зниження маси тіла, швидку втомлюваність. Схильна до болю протягом двох років. Лічилася по місцю проживання в районній лікарні.

При об'єктивному дослідженні: патологічний процес на шкірі розповсюдженого характеру. На шкірі обличчя — множинні вузли, різних розмірів, синюшно-бурого кольору з геморагічним компонентом. Видимий набряток обличчя і шиї. На шкірі туловища, верхніх і нижніх кінцівок множинні плями розміром від 0,5 до 3–5 см. Колір плям від фіолетового, темно-бурого до чорного з геморагічним компонентом. На нижніх кінцівках в області стегон — єди-

ні вузлики півсферическої форми, розміром з горошину, синюшно-бурі (фото).

В легких дихання везикулярне, хрипів немає. ЧДД — 18 в 1 хвилину, пульс — 68 в 1 хвилину, АД — 100/70 мм рт. ст. Пальпуються дрібні щільні консистенції лімфоузли в підмишечній, надключичній і в пахових областях. Печінка і селезінка не збільшені.

Аналіз крові на ВІС — виявлені антитіла до ВІС методом ІФА, Hb Core Ag, HCV сумарно, HCV спектр, EBV G. Аналіз крові на RW — слабопозитивний.

Загальний аналіз крові: Hb — 115 г/л, еритроцити —  $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити —  $20,0 \cdot 10^9$ /л, СОЕ — 34 мм/хвилину. Білірубін: загальний — 8,5 мкмоль/л, непрямий — 10,11 мкмоль/л, прямий — 6,0 мкмоль/л, холестерин загальний — 5,2 ммоль/л, АСТ — 0,35 ммоль/(ч·л), АЛТ — 0,45 ммоль/(ч·л), глюкоза — 5,6, білок — 79, креатинін — 118. Загальний аналіз сечі — в межах норми. ЕКГ — в межах норми. Рентгенограма легень — патології не виявлено.

При гистологічному дослідженні біоптата — саркома Капоши.

Встановлено діагноз: ВІС-інфекція. Носителство HCV. Саркома Капоши. Лімфаденопатія.

Лікування в інфекційному відділенні: комплексна терапія, включаюча цефтриаксон, «Роваміцин», «Реосорбілакт», цитостатики, «Бісептол», «Кларитин», вітаміни групи В, «Ревіт» по прийнятій схемі.

Після лікування стан покращився, висипання зменшилися в розмірах. Пацієнтка виписана для подальшого спостереження в Центрі СПІДа і кабінеті інфекційних захворювань по місцю проживання.

## Список литературы

1. Молочков А.В., Казанцев И.А. Саркома Капоши.— М.: Бином, 2002.— С. 144.
2. Каламкарян А.А., Єкимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши.— М.: Наука, 1986.— С. 112.
3. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Федорич П.В., Скляр С.І. Шкірні та венеричні хвороби.— Вінниця: Нова книга, 2006.— С. 328–338.
4. Савчак В., Галнікіна С. Практична дерматологія.— Тернопіль: Укрмедкнига, 1998.— С. 151.
5. Самцов А.В., Барбинов В.В. Кожные и венерические болезни.— СПб: ЭЛБИ, 2002.— С. 305–309.

А.І. Чоботар, Л.В. Томенко

## Випадок саркоми Капоши

Наведено випадок клінічного спостереження саркоми Капоши. Стан хворої покращився після лікування в інфекційному відділенні. Висипка зменшилася у розмірах.

A.I. Chobotar, L.V. Tomenko

## Case of sarcoma Kaposi

The case clinical observation of sarcoma Kaposi. The state of sick was improved after treatment in an infectious separation. Skin rash diminished in sizes.

А.М. Біловол

Харківський національний медичний університет

# Активність аденілат- і гуанілатциклазної месенджерної системи у хворих на ізольовану та поєднану з гіпертензією псоріатичну хворобу

## Ключові слова

Псоріатична хвороба, гіпертензія, циклічні нуклеотиди, аденілатциклаза, гуанілатциклаза.

Псоріаз (лускатий лишай) є одним з найпоширеніших дерматозів, які становлять актуальну проблему сучасної дерматології. На сьогодні чітко означилися тенденції поєднання цієї патології із соматичними хворобами, зокрема гіпертензією, а також «омолодження» контингенту хворих на цей дерматоз, тяжчого клінічного перебігу, резистентності до медикаментозної терапії [3, 5]. Попри численні дослідження, етіологія псоріазу лишається нез'ясованою, не вирішено низки питань його патогенезу [1]. У попередніх дослідженнях визначено провідні чинники та механізми розвитку псоріазу, зокрема нейроендокринний. Крім того, аналіз результатів дав змогу розглядати псоріатичну хворобу (ПХ) як ізольовану, так і поєднану з гіпертензією, з позиції недостатності адаптаційних механізмів, що забезпечують стабільність внутрішнього середовища за рахунок пристосування обміну речовин у тканинах і клітинах до зміни умов існування організму людини. Збій адаптаційних можливостей може призвести до патологічних процесів [4]. Розглядаючи псоріаз як хронічне захворювання із цих позицій, можна безпосередньо пов'язувати його клінічний перебіг із системою адаптації, провідну роль відіграє система гіпоталамус – гіпофіз – кора надниркових залоз. Тому адаптація хворих на псоріаз до різноманітних подразників супроводжується змінами в гормонально-метаболічних показниках, що призводить до зниження стійкості організму, внаслідок чого хвороба загострюється.

Потрібно брати до уваги й порушення різноманітних видів обміну та діяльності ЦНС, які відіграють певну роль у розвитку псоріазу. Тільки з урахуванням мультифакторності псоріатичного процесу можна наблизитися до розкодування патогенезу хвороби. Тому питання етіології та патогенезу псоріатичного процесу має включати комплексне вивчення порушень стану систем, що є відповідальними за внутрішній гомеостаз та вплив чинників навколишнього середовища на організм пацієнта.

У зв'язку з цим викликало інтерес дослідження стану систем вторинних посередників. У нейрогуморальній регуляції беруть участь специфічні та неспецифічні продукти обміну речовин: тканинні й гастроінтестинальні гормони, гіпоталамічні нейрогормони, гістамін, простагландини, олігопептиди широкого спектра дії та інші. У відповідних органах-мішенях вони зумовлюють специфічні реакції завдяки взаємодії з рецепторами [7]. Дія гуморальних речовин на клітину може реалізовуватися безпосередньо або через низку проміжних «інстанцій», зокрема через утворення циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного 3',5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ), котрі розглядають як універсальні фізіологічні регулятори метаболізму, компоненти складної системи внутрішньоклітинних месенджерів. Утворення, розпад та дія вторинних посередників є складним процесом, який відбувається за участю продуктів тканинного обміну та ферментів – аденілатциклази, гуанілатцикла-

зи, фосфодіестерази та інших [8]. Зміни активності ферментних систем клітин, пов'язані з цАМФ та цГМФ, виявлено при багатьох патологічних станах.

Мета роботи — вивчення активності аденілат- та гуанілатциклазної месенджерних систем шляхом визначення вмісту цАМФ, цГМФ та активності ферментів їхнього синтезу у сироватці крові хворих на ізолювану та поєднану з гіпертензією псоріатичну хворобу залежно від тяжкості перебігу.

### Матеріали та методи

Дослідження проведені у двох групах хворих віком від 40 до 65 років з підтвердженим діагнозом ПХ, які проходили обстеження й лікування в МШВД № 5 м. Харкова. Першу групу становили 74 пацієнтів з ізолюваною ПХ: 40 — з легким перебігом хвороби, 24 — з середнім, 10 — з тяжким. До другої групи увійшли 48 хворих на ПХ, поєднану з гіпертензією: 22 — з легким перебігом хвороби, 16 — із середнім, 10 — із тяжким. Було проведено детальний збір анамнестичних даних і лабораторне обстеження, що включало загальноклінічні аналізи і визначення біохімічних показників периферичної крові. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб. Для реалізації поставленої мети визначали вміст цАМФ та цГМФ, активність аденілатциклази (АЦ) та гуанілатциклази (ГЦ) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою відповідних стандартних наборів реактивів. Математичний аналіз цифрового матеріалу здійснювали за допомогою пакета для обробки й аналізу статистичної інформації Statistica 6.0.

### Результати та обговорення

При ізолюваній псоріатичній хворобі виявлено статистично вірогідне зниження активності АЦ та вмісту цАМФ на тлі підвищення активності ГЦ і цГМФ порівняно з контролем. Причому динаміка змін цих показників була найбільше вираженою у випадках середнього та тяжкого перебігу хвороби. Для ПХ, ускладненої гіпертензією, за легкого та тяжкого перебігу активність ферментів синтезу циклічних нуклеотидів та їхній вміст практично не відрізнялися від показників, характерних для ізолюваної хвороби, але лишалися вірогідно зміненими порівняно з контролем. У випадках середнього ступеня тяжкості достовірних змін, порівняно з ізолюваною псоріатичною хворобою, зазнавали активність АЦ (зниження на 31 %) та ГЦ (підвищення на 10 %), вміст цГМФ (підвищення на 33 %) (таблиця).

Результати свідчать про те, що зміни вмісту вторинних месенджерів — циклічних нуклеотидів тісно пов'язані й корелюють зі зміною активності відповідних ферментів їхнього синтезу.

Одним з механізмів запуску псоріатичного процесу, як відомо, є зміни кисневого режиму шкіри та особливостей мікроциркуляції [6, 9]. Підвищена потреба шкіри в кисні при псоріазі зумовлена високим рівнем мітотичної активності базальних клітин епідермісу. Гіпоксія супроводжується дисенергізацією мітохондрій і виходом іонів  $Ca^{2+}$ , які активують фосфоліпазу  $A_2$ . Це своєю чергою призводить до викиду гістаміну та гістаміноподібних речовин, подальшого порушення судинної проникності й підготовки субстрату для синтезу біологічно активних речовин, наприклад простагландинів. Вони стимулюють

Таблиця. Вміст циклічних нуклеотидів, активність аденілат- та гуанілатциклази в сироватці крові хворих на псоріатичну хворобу залежно від ступеня тяжкості ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль	Ступінь тяжкості хвороби		
		Легкий	Середній	Тяжкий
<b>Ізолювана псоріатична хвороба</b>				
Аденілатциклаза, пмоль цАМФ/(хв·мг білка)	5,21 ± 0,33	4,20 ± 0,41*	3,82 ± 0,34*	2,06 ± 0,19*
цАМФ, пмоль/мл	65,84 ± 5,92	52,40 ± 4,73*	43,13 ± 4,09*	36,22 ± 3,41*
Гуанілатциклаза, пмоль цГМФ/(хв·мг білка)	1,67 ± 0,12	2,42 ± 0,22*	3,17 ± 0,28*	3,92 ± 0,34*
цГМФ, пмоль/мл	12,5 ± 1,05	19,30 ± 1,33*	28,27 ± 2,53*	31,05 ± 2,92*
<b>Псоріатична хвороба, поєднана з гіпертензією</b>				
Аденілатциклаза, пмоль цАМФ/(хв·мг білка)	5,21 ± 0,33	3,84 ± 0,35*	#2,65 ± 0,20*	1,96 ± 0,15*
цАМФ, пмоль/мл	65,84 ± 5,92	54,28 ± 5,13*	40,19 ± 3,85*	30,48 ± 2,79*
Гуанілатциклаза, пмоль цГМФ/(хв·мг білка)	1,67 ± 0,12	#2,97 ± 0,24*	#3,50 ± 0,29*	4,28 ± 0,40*
цГМФ, пмоль/мл	12,5 ± 1,05	20,82 ± 1,96*	#37,73 ± 3,25*	37,82 ± 3,22*

Примітка. \* Вірогідність порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); # вірогідність порівняно з ізолюваним перебігом ( $p < 0,05$ ).

синтез циклічних нуклеотидів, які є центральними фізіологічно активними речовинами, що модулюють запальний процес, спрямований на зменшення тканинного пошкодження та стимуляцію процесів репарації. Власне циклічним нуклеотидам відводиться одна із провідних ролей посередників у дії поза- та внутрішньоклітинних регуляторів росту. Причому цАМФ є внутрішньоклітинним інгібітором мітотичного поділу, а цГМФ — стимулятором проліферації. Зміни їхнього вмісту відображають, з одного боку, порушення мітотичного режиму клітин епідермісу, а з іншого — включення адаптаційних механізмів захисту, спрямованих на запобігання прогресуванню псоріатичного процесу. Отже, можна припустити, що запуск псоріатичного процесу — це реалізація закладеного високого проліферативного потенціалу в умовах гіпоксичного характеру судинних змін та низького окисно-відновного потенціалу тканин.

Крім того, відомо, що активаторами гуанілатциклази можуть виступати вільні радикали, пероксиди ліпідів, азоту оксид [2], підвищене утворення яких спостерігається при цій патології. Активована гуанілатциклаза призводить до утворення цГМФ, через який реалізуються численні фізіологічні й патологічні ефекти азоту ок-

сиду. Тому підвищення активності гуанілатциклази, вмісту цГМФ також може опосередковано свідчити про стимуляцію NO-залежних процесів при псоріатичній хворобі.

### Висновки

Псоріатична хвороба, ізольована та поєднана з гіпертензією, супроводжується активацією гуанілатциклазної та інгібуванням аденилатциклазної месенджерних систем через зміну активності рецепторів, сполучених з ними.

Виявлений характер змін стану процесів нейрогуморальної регуляції дає підстави говорити про розвиток дисрегуляторних ефектів в організмі хворих на псоріаз, що призводить до негативних наслідків функціонування систем організму; вміст у сироватці крові циклічних нуклеотидів та ферментів їхнього синтезу є доволі інформативними показниками для визначення перебігу, прогнозу та лікування псоріатичної хвороби.

Обґрунтовані біохімічні кореляти є адекватними й високочутливими для оцінки структурно-функціонального стану біомембран та гомеостатичної функції організму, а також інформативними у визначенні перебігу, прогнозу та лікування як ізольованої, так і поєднаної з гіпертензією псоріатичної хвороби.

### Список літератури

1. Бородюк Н.Р. Адаптация и гуморальная регуляция.— М.: Наука, 2003.— 237 с.
2. Булкова О.В., Аль Рамлаві Х.Д. Стан проблем етіопатогенезу, лікування хворих на псоріаз в Україні, розробка сучасних теорій // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 4 (7).— С. 36—39.
3. Владимиров В.В., Владимирова Е.В. Псориаз: этиопатогенез, клиника, лечение и профилактика. Качество жизни // Болезни кожи.— 2006.— № 6 (17).— С. 38—44.
4. Лубяко А.А. Гомеостаз, механизмы формирования, адаптации, единообразного устройства.— М.: Наука, 2004.— 523 с.
5. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи.— М.: Медицина, 2004.— С. 36.
6. Рукша Т.Г., Салмина А.Б. Апоптоз и пролиферация кератиноцитов у больных псориазом с различной давностью заболевания // Клини. дерматол. и венерол.— 2003.— № 2.— С. 60—63.
7. Северина И.С. Растворимая гуанілатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия.— 1998.— Т. 68, № 7.— С. 19—23.
8. Федоров Н.А. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине.— М.: Медицина, 1990.— 148 с.
9. Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease? // Actas Dermosifiliogr.— 2007.— Vol. 98 (6).— P. 396—402.

А.Н. Беловол

## Активность аденилат- и гуанілатциклазной месенджерной системы у больных с изолированной и сочетанной с гипертензией псоріатической болезнью

Доказано, что изолированная и сочетанная с гипертензией псоріатическая болезнь сопровождается существенными изменениями активности систем вторичных посредников, что подтверждается снижением активности гуанілатциклазы и содержания цГМФ сыворотки крови. Более выраженными изменениями показателей были при средней и тяжелой степени течения болезни и в случаях сочетания с гипертензией. Полученные результаты позволяют утверждать о развитии дисрегуляторных эффектов в организме больных на псоріаз, что приводит к отрицательным последствиям функционирования систем организма.

A.M. Bilovol

## Adenylate-activity and guanylate-cyclase messenger system in patients with isolated and combined with psoriasis disease hypertension

Proved that isolated and linked to hypertension psoriatic disease activity is accompanied by significant changes in systems of secondary mediators, as evidenced by lower adenylate-cyclase activity and cAMP content in the background of increasing activity guanylate-cyclase and cGMP content of blood serum. The most pronounced changes in rates were at average levels and severe disease course and in case of combination with hypertension. The obtained results allow to affirm the development dysregulatory effects in the body of patients with psoriasis, which leads to negative consequences functioning systems.



О.О. Сизон<sup>1</sup>, В.І. Степаненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Артропатичний псоріаз: проблемні питання діагностики та диференціації

## Частина 1

### Ключові слова

Псоріатична хвороба, артропатичний псоріаз, етіопатогенез, діагностичні критерії, алгоритм діагностики, диференційна діагностика.

Артропатичний псоріаз (АП) — хронічне системне прогресуюче захворювання групи серонегативних спондилоартритів, яке асоціюється із псоріазом та характеризується переважною локалізацією патологічного процесу в тканинах опорно-рухового апарату з розвитком множинних ентезитів, ерозивного артрити, кісткової резорбції (остеолізу), періостальної проліферації (періоститів, гіперостозів) і спондилоартрити [3, 5, 9, 11]. У 2–3 % населення європейських країн виявляють різні форми псоріатичної хвороби (ПХ) [4, 10, 13]. Серед осіб з ПХ показник частоти АП коливається від 1 до 13 % [4, 9, 18]. За результатами спільного міжнародного дослідження дерматологів та ревматологів під керівництвом С. Salvarani (1995) з використанням критеріїв європейської групи з вивчення СпА (ESSR), поширеність АП у різних кліматичних зонах однакова і становить 36 % [18, 28, 29]. Оскільки на сьогодні розглядають АП з позиції ентезопатії, що й передбачено критеріями ESSR, то цей показник можна вважати достовірним. У 50–64 % хворих шкірні вияви передують суглобовому синдрому, у 8–10,4 % АП розпочинається одночасно з ураженням шкіри, а в 15–25,6 %, переважно у дітей, дерматоз виявляється через рік після дебюту АП (латентний АП) [3, 5, 18, 28]. Більшість дослідників вважають, що чоловіча стать, молодий вік та початок ПХ із суглобового синдрому є предикторами несприятливого перебігу АП [5, 18]. Розбіжність вказаних даних, на нашу думку, пояснюється тим, що немає уніфікованого підходу до етіопатогенезу,

загальноприйнятих класифікаційних та діагностичних критеріїв АП.

З огляду на це доцільно всебічно розглянути і проаналізувати доведені на сьогодні клініко-діагностичні особливості АП, а також обґрунтувати ретроградним шляхом механізми розвитку характерних його ознак. Це дасть змогу відповісти на низку актуальних запитань: Чому ентезопатія, за останніми даних літератури, є провідником розвитку АП? Чому ураження суглобів асиметричне при АП? З чим пов'язана взаємозалежність перебігу суглобового синдрому і оніхопатології при АП? Чим пояснюється недосконалість патогенезу і, відповідно, терапії АП?

На основі аналізу вітчизняних та іноземних літературних джерел і власних спостережень (клінічних, лабораторних, інструментальних) визначилася потреба на базі розроблених нами класифікаційних критеріїв, як допоміжно-опорних для встановлення поширеного уніфікованого діагнозу, вказати високодостовірні клініко-діагностичні ознаки АП, особливо латентної форми, для створення в подальшому алгоритму його диференційної діагностики, глибшого розуміння патогенетичного вибору тактики лікування.

Ідею про центральну роль ентезиту при АП не повністю зрозуміли академічні дерматологи, багато з яких усе ще розглядають суглобове захворювання з позицій теорії первинного пошкодження синовіальної оболонки [37]. Значною мірою було недооцінено роль ентезиту як потен-

ційного ключового механізму АП в англійській літературі, оскільки при первинному пошкодженні рентгенологічно очевидних змін ентезисів не помітно, а лише після переходу патологічного процесу на кісткову структуру внаслідок загострень хронічного псоріатичного суглобового процесу. Проте у французькій літературі більше приділено уваги взаємозв'язку між ентезитом та АП [29]. Лише з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ) та ультразвуку став очевидним ступінь зв'язку АП з ентезитом завдяки аналізу спостережень за хворими на АП порівняно з випадками ревматоїдного артриту. Дослідження засвідчили подібність виявлених змін у колінному суглобі при обох видах артропатії [26, 38]. Однак аналіз даних обстеження суглобів кисті руки в таких самих пацієнтів з використанням гадоліній діетилтриамінпентаоцтової кислоти (Gd-DTPA) як контрастного засобу показав, що в численних випадках АП на відміну від ревматоїдного артриту спостерігаються екстракапсулярні зміни [33]. Лише магнітно-резонансне дослідження погано лікованих випадків спондилоартриту (СпА) нарешті змінило спрощений погляд на синовіальний аутоімунітет АП, оскільки в значній частині пацієнтів був клінічно не встановлений ентезит, пов'язаний з поширеним прилеглим оститом, іноді ще на ранніх стадіях хвороби [35]. Це заслуговувало на увагу, оскільки під час попередніх скінтиграфічних досліджень кістки [32] неодноразово виявляли помітний остит при АП, що тепер можна було пов'язати з концепцією ентезиту. Окрім того, це ще раз спростовує теорію розвитку АП з оститу як первинного ураження кістки і вказує, що артрит є реактивним процесом щодо пошкоджених ентезисів, коли вторинно в патологічний запальний процес втягується синовіальна оболонка, а тривала проліферація періостальних клітин призводить до кісткової деструкції, остеолізу. На сьогодні є поодинокі дослідження з використанням як МРТ, так і ультразвуку, що свідчать про виражений ентезит у пошкоджених синовіальних суглобах при СпА [27, 28, 41]. *Отже, можна вважати, що визначений за допомогою МРТ остит при АП є провісником рентгенологічно виявленого ураження суглоба з подальшим його анкілозуванням [21].*

Одна з важливих концепцій останніх років, яка ґрунтується на результатах певної кількості детальних мікроанатомічних досліджень, вказує на доволі високу частоту участі прилеглих тканин у розвитку ентезиту як розсіювання навантаження на стику твердої та м'якої тканини. Разом це «ентезисний орган». Ця концепція допомогла ревматологам та іншим спеціалістам зро-

зуміти, чому захворювання ентезису частіше буває дифузним, ніж вогнищевим [22]. У зв'язку з функціональними властивостями ентезису прилегли тканини схильні до мікропошкодження, дрібних запальних та судинних змін як безпосередньо чи поблизу місць прикріплення м'язів, так і в прилеглий синовіальній оболонці [23]. Тому у випадках, коли відомо про зв'язок псоріазу шкіри із травмою, ці дані клінічно невизначеної травми в місці кріплення м'язів заслуговують на особливу увагу (так званий суглобовий феномен Кебнера).

Загальний зв'язок ентезиту та оститу при АП також має анатомічну основу, що пояснюється відносною відсутністю компактного шару кістки в місцях з'єднання волокнистого хряща з ентезисом. Тому в описі біомеханіки хребта професор Богдук [24] зазначив, що тверді блоки кісток придатніші для статичного, ніж динамічного навантаження, а отже, «тверда кістка», зокрема її компактний шар, має схильність до перелому вздовж площин сегментації у разі раптового навантаження, наприклад, коли розтягнене навантаження передається на кістку через сухожилля або зв'язки. Цим пояснюється вражаюча недостатність компактною кістки в більшості місць прикріплення сухожильно-зв'язкового апарату, особливо там, де «опорна поверхня» невелика, і здатність його сполучення з прилеглим до кісткового мозку губчатого матеріалу кісткової системи. Таким чином, рідина кісткового мозку, яка заповнює простори між кістковими трабекулами, може відігравати головну роль у поглинанні та розсіюванні діючої сили на ентезиси та бути ключовим фактором, який дотепер був недостатньо оцінений при АП.

Іншою загадковою характеристикою АП було те, що його більше пов'язували із захворюванням нігтів та дистальних міжфалангових суглобів (ДМФС) [43]. Хоча це спостереження може й не мати достатнього клінічного значення для ревматологів, воно є вагомим і може стати ключем для глибшого розуміння патофізіології хвороби. Вже півстоліття клініцисти визнають, що поширення захворювання нігтів, пов'язаного з АП, є більшою проблемою, ніж тяжкість патології, асоційованої лише із псоріазом [44]. Недавно було доведено, що псоріатичне захворювання нігтів може бути пов'язане з розвитком АП [43]. *Гістологічно виявляється, що ніготь та ентезис зв'язані через розгинальний сухожилок дистального міжфалангового суглоба [42].* Більше того, розгинальний сухожилок випускає поверхневі волокна, що значно сприяють формуванню товстого періосту на дорсальній поверхні дистальної фаланги. На цьому місці товста волокниста спо-

лучна тканина з'єднує пластинку нігтя з періостом (а отже, опосередковано із самим розгинальним сухожилком) і, можливо, додатково, через колатеральні зв'язки по боках ДМФС зв'язує розгинальний та згинальний сухожилки [30]. Таким чином, існує тісне функціональне поєднання між нігтем, суглобом та відповідними сухожилками, зв'язками, що, ймовірно, пояснює відомий зв'язок між артритом дистального міжфалангового суглоба та захворюванням нігтя [36]. *Такий «дистально-міжфалангово-нігтево-ентезисний апарат» дає можливість по-новому поглянути на це захворювання.*

Оскільки на основі аналізу літературних джерел та власних спостережень ми схилиємося до представлення патогенезу артропатичного псоріазу з позиції генералізованої ентезопатії як генетично детермінованої патологічної адаптаційної реакції, на нашу думку, відповідно розвитку патологічного суглобового процесу включає такі стадії [15]:

- *псоріатичну ентезопатію*, або початкову, що виявляється у більшості випадків лише артралгіями (підтверджується за допомогою УЗД, МРТ, сцинтиграфії);

- у подальшому запальний процес з ураженого сухожильно-зв'язкового апарату поширюється на синовіальну оболонку суглобів (синовіальна форма) та кістку (синовіально-кісткова форми) з розвитком власне *псоріатичного артрити* (ПсА), як реактивного процесу щодо пошкоджених ентезисів;

- *деформівний ПсА* (з розвитком артрозів), що, як і ПсА, підтверджується рентгенологічними змінами.

*Отже, ентезити слід розглядати як початкову стадію складної патологічної імунної відповіді при АП.* Для уникнення плутанини в описі суглобового синдрому ПХ рекомендуємо вживати в загальних випадках термін «артропатичний псоріаз», а для уточнення походження суглобових змін додатково — «псоріатична ентезопатія» (дистрофічні зміни), «псоріатичний артрит» (ПсА) чи «деформівний ПсА» (остеодеструктивні зміни). Наприклад: «Артропатичний псоріаз: периферичний симетричний псоріатичний олігоартрит (колінних та правого гомілковоступневого суглобів), синовіально-кісткова форма, з хронічним перебігом. ФН II, ФАС 26».

На сьогодні немає як уніфікованої міжнародної класифікації АП, так і валідизованих діагностичних критеріїв. Протягом багатьох років науковці намагалися розробити і пропонували різні діагностичні критерії для встановлення достовірного діагнозу АП, проте всі вони ґрунтува-

лися на факті уже сформованого артрити в патологічному псоріатичному процесі [2, 13, 14, 39, 40].

**J. Moll, R. Wright (1973) запропонували такі критерії [8, 12, 18]:**

1. Артрит трьох і більше суглобів.
2. Негативний ревматоїдний фактор (РФ).
3. Псоріатичні зміни шкіри або нігтів під час огляду або в анамнезі.

Діагноз ПсА потребує усіх трьох критеріїв. Проте діагностично важливими вважають і такі ознаки хвороби:

- біль і набряк дистальних суглобів пальців рук або ніг;
- біль і набряк усіх трьох суглобів одного пальця руки або одного пальця ноги — «осьове або променеве ураження» (дактиліт);
- асиметричний моноолігоартрит;
- біль у п'ятці (талалгія);
- нічний біль у крижах;
- псоріаз у пацієнта або в близьких родичів;
- негативний ревматоїдний фактор;
- збільшення швидкості осідання еритроцитів;
- виявлення на рентгенограмі суглобів ерозивно-деструктивних змін і періостальних нашарувань, а також акроостеолізу, анкілозу.

Цікавими з точки зору практичного застосування мають **діагностичні критерії Н. Mathies (1974) [18, 34]:**

1. Ураження дистальних міжфалангових суглобів кистей.
2. Ураження п'ястково-фалангового, проксимального і дистального міжфалангових суглобів 1-го пальця (осьове ураження).
3. Раннє ураження великого пальця ступні.
4. Біль у п'ятках.
5. Псоріатичні бляшки, ураження нігтів.
6. Псоріаз у найближчих родичів.
7. Негативні результати реакції на ревматоїдний фактор.
8. Рентгенологічні ознаки:
  - остеолітичний процес різноосьовими зміщеннями кісток;
  - періостальні нашарування;
  - відсутність навколосуглобового остеопорозу.
9. Клінічні або рентгенологічні ознаки сакроілеїту.
10. Рентгенологічні ознаки паравертебральної кальцифікації.

Діагноз ПсА вважають достовірним за наявності трьох критеріїв, один з яких має бути 5, 6 або 8. Якщо є ревматоїдний фактор, потрібно мати п'ять критеріїв, а серед них обов'язкові 5 і 8.

У 1984 році було запропоновано **діагностичні критерії Vasey & Espinoza [31, 39, 40]:**

1. Псоріатичне ураження шкіри чи нігтів.

2. Псоріатичне ураження суглобів за периферичним типом:
  - біль і набряковість дистальних міжфалангових суглобів;
  - біль і набряковість периферичних суглобів за асиметричним типом, включаючи «сосископодібну» деформацію пальців;
  - симетричний периферичний артрит, якщо немає РФ чи підшкірних вузлів;
  - рентгенологічно: деформація «олівець у чашці», періостит, анкілоз.
3. Псоріатичне ураження суглобів за центральним типом:
  - біль і ригідність з обмеженням рухів у ділянці хребта;
  - рентгенологічно — сакроілеїт.

Діагноз ПсА вимагає наявності критерію 1 та одного з пунктів 2 чи 3.

За критеріями **CASPAR (2006)**, діагноз ПсА вимагає наявності запальної хвороби суглобів та трьох пунктів із п'яти [39, 40]:

1. Псоріаз шкіри на час обстеження, персональна чи сімейна історія псоріазу.
2. Псоріатичне ураження нігтів.
3. Негативний РФ.
4. Дактилит («палець-сосиска») на час обстеження чи в анамнезі.
5. Rtg.: формування нової кісткової тканини.

Під час встановлення діагнозу псоріатичного артриту, згідно з останніми даними літератури, слід враховувати дещо **модифіковані О.В. Терлецьким та співавторами (2007) критерії за Н. Mathies:**

1. Пошкодження дистальних міжфалангових суглобів кистей рук і ніг.
2. Одночасне пошкодження 3 суглобів одного пальця.
3. Раннє залучення у процес пальців стоп.
4. Талалгія.
5. Шкірні псоріатині висипання або пошкодження нігтів.
6. Випадки псоріазу у близьких родичів.
7. Негативні реакції на РФ.
8. Остеоліз.
9. Сакроілеїт.
10. Розвиток паравертебральних осифікацій.

Визначають ПсА на підставі трьох позитивних критеріїв, обов'язковий один із 5, 6, 8. У разі позитивного РФ потрібно мати п'ять критеріїв, серед яких обов'язкові 5 та 8 [18].

Найпоширенішими в повсякденній вітчизняній практиці є критерії для встановлення діагнозу ПсА, **розроблені Асоціацією ревматологів та ортопедів-травматологів України (2004)** на ос-

нові рекомендації Інституту ревматології РАМН (Бадокін, 1989) [12]:

1. Псоріаз:
  - псоріатична шкірна висипка +5
  - псоріаз нігтьових пластинок +2
  - псоріаз у близьких родичів +1
2. Артрит дистальних міжфалангових суглобів +5
3. Артрит трьох суглобів одного пальця (осьове або радіальне ураження) +5
4. Різноспрямовані підвивихи пальців кистей +4
5. Асиметричний хронічний артрит +2
6. Багряно-ціанотична шкіра над ураженими суглобами зі слабкою болючістю +5
7. Сосископодібна дефігурація пальців ніг +3
8. Паралелізм перебігу шкірного та суглобового синдромів +4
9. Біль та вранішня скутість у будь-якому відділі хребта, що зберігається до 3 місяців +1
10. Серонегативність за РФ +2
11. Акральний остеоліз +5
12. Анкілоз дистальних міжфалангових суглобів кистей та (або) плесно-фалангових суглобів +5
13. Рентгенологічні ознаки сакроілеїту II–IV стадії +2
14. Синдесмофіти чи паравертебральні осифікати +4
15. Відсутність псоріазу -5
16. Серопозитивність за РФ -5
17. Ревматоїдні вузлики -5
18. Тофуси -5
19. Тісний зв'язок суглобового синдрому з кишковою чи уrogenітальною інфекцією -5

Вказані критерії передбачають встановлення діагнозу «класичний ПсА» при сумі балів 16, «визначений» — 1–15, «вірогідний» — 8–10 і «зеперечено діагноз ПсА» — 7 балів і менше.

Проте, на нашу думку, усі вказані діагностичні критерії мають перехрест з іншими суглобовими захворюваннями, зокрема реактивними артритами. Деякі з них доволі громіздкі, інші — не повною мірою враховують вагоме патогенетичне значення ентезиту в розвитку суглобового синдрому та можливість встановлення латентної форми АП.

Протягом 7 років під нашим спостереженням перебували 85 пацієнтів з АП на тлі ПХ та 9 хворих — з недиференційованим серонегативним спондилоартритом. Для встановлення розгорнутого діагнозу ПХ враховували розроблені нами на основі аналізу літературних джерел та власних спостережень клінічні критерії, наведені нижче [15].

**I. Наявність шкірного синдрому із зазначенням:** поширеності патологічного процесу; характеру папульозних елементів; величини елементів; ступеня інфільтрації бляшок; тяжкості перебігу; стадії патологічного процесу ПХ; діагностичних тестів; сезонності висипань; частоти рецидивів; чутливості шкірного патологічного процесу до впливу УФ-променів; характеру пошкоджень нігтьових пластинок; за потреби — даних гістологічної діагностики.

**II. Наявність суглобового синдрому із зазначенням таких показників.**

1. Локалізація суглобового патологічного процесу: періартикулярна, артикулярна.
2. Кількість пошкоджених суглобів: моноартрит, олігоартрит, поліартрит.
3. Симетричність суглобового патологічного процесу: симетричний, асиметричний.
4. Клінічний перебіг та анатомічний варіант пошкоджених суглобів.

Периферична форма:

а) з домінуючим ураженням дрібних суглобів кистей за:

- дистальним або ідіопатичним типом (від ізольованого пошкодження одного ДМФ до поперечного варіанту з асиметричним ураженням усіх кінцевих суглобів пальців рук чи ніг);
- променевим або вертикальним типом (ізолюване пошкодження основного, середнього та кінцевого фалангових суглобів одного і того самого пальця кистей — сосископодібний палець);
- псевдоподагричним типом (асиметричне ураження I плесно-фалангового суглоба стопи);
- проксимальним або ревматоїдоподібним типом (з переважним симетричним деструктивним пошкодженням основних суглобів кистей і стоп);

б) з домінуючим ураженням середніх та великих суглобів: переважне асиметричне ураження великих суглобів (колінних, ліктьових) і/або середніх (променевоzap'ясткових, гомілковоступневих), і/або суглобів пальців рук і ніг.

Центральна, або «бехтереподібна» форма:

а) аксіальний тип ураження: спондиліт і/або сакроілеїт;

а) спондилоартритичний тип: спондиліт і/або сакроілеїт у поєднанні з пошкодженням плечових і/чи кульшових суглобів.

Поєднана форма: поєднання АП з подагрою, ревматоїдним артритом, хворобою Бехтерева.

Перехресні форми: перехід будь-якого іншого СпА у АП.

5. Стадія перебігу та рентгенологічна недостатність ПсА:

- а) псоріатична ентезопатія: прихована, артралгічна форма;
- б) псоріатичний артрит: синовіальна, синовіально-кісткова форма;
- в) деформівний псоріатичний артрит: деформація суглобових поверхонь кісток, остеоліз, остеофіти, підвивихи, анкілоз та ін.

6. Фаза і ступінь активності суглобового патологічного процесу: ФН I, ФН II, ФН III.

7. Функціональна активність суглобів (ФАС) і професійна придатність:

- збережена ФАС;
- порушена ФАС: а) професійна здатність збережена; в) професійна здатність порушена (портребує зміни професії); с) втрачена здатність до самообслуговування.

8. Темпу розвитку суглобового патологічного процесу:

- хронічний повільний процес (звичайна форма);
- генералізований процес, що швидко прогресує, у вигляді таких форм: тяжка, злоякісна;
- латентний перебіг.

**III. Наявність системних виявів** (трофічні порушення, генералізована аміотрофія, поліаденія, кардит, вади серця, неспецифічний реактивний гепатит, цироз печінки, амілоїдоз внутрішніх органів, шкіри і суглобів, дифузний гломерулонефрит, ураження очей, неспецифічний уретрит та ін.).

У хворих з достовірним діагнозом АП зафіксовано:

1. *Відповідно до скарг:* біль та скутість рухів суглобів кистей рук — у 76 % пацієнтів; біль та скутість рухів у великих та середніх суглобах — 48 %; біль і вранішню скутість у крижовому відділі хребта — 21 %; біль у ділянці п'яток — 53 %; псоріатичні висипання чи ураження нігтів — 100 %; запально-ціанотичний колір та набряк шкіри над ураженими суглобами — 100 %.

2. *Дані анамнезу захворювання:* асиметричний хронічний артрит — 82 %; раннє втягнення в патологічний процес великого пальця стопи — 39 %; дактиліт («палець-сосиска») — 78 %.

3. *На момент обстеження:*

а) контрактури чи дефігурації пальців кистей: артрит трьох суглобів одного пальця (променевий тип ураження) — 71 %; асиметричний моноолігоартрит дистальних міжфалангових суглобів — 92 %; ентезити, підшовний фасциїт (МРТ, УЗД) — 56 %, синовіїти — 21 %, тендовагініти довгого м'яза згинача пальців — 47 %, остит — 63 %; різноосьові підвивихи пальців кистей — 26 %;

б) ураження нігтів: «симптом наперстка» — 73 %; «симптом олійних плям» — 64 %; оніхолізіс — 47 %; поперечні чи поздовжні борозди — 28 %;

в) рентгенологічно: резорбція нігтьових бугристок дистальних фаланг китиць рук і стоп — 37 %; внутрішньосуглобовий остеоліз з різноспрямованим зміщенням кісток — 54 %; деформація «олівець у чашці» — 17 %; істинні анкілози — 43 %; формування нової кісткової тканини (п'яткової шпори) — 37 %; ознаки достовірного сакроілеїту — 37 %; паравертебральні осифікати та синдесмофіти — 43 %.

4. *Різні системні вияви* — 93 % випадків.

5. *Дані лабораторного обстеження*: збільшення ШОЕ — у 92 %; гіпохромна анемія легкого і середнього ступеня — 78 %; лімфоцитоз — у 58 %; серонегативність — 97,5 %; диспротеїнемія — 83 %; наявність С-реактивного білка (від + до +++) — 69 %; збільшення рівня серомукоїдів — 63 %; в 14 пацієнтів виявлено антитіла до хламідій (ПФ, ПЛР-діагностика).

Також у двох випадках встановлено на підставі клініко-лабораторних даних поєднаний діагноз АП та РА. В 1 хворого — АП та АС. У 9 пацієнтів із суглобовим синдромом простежується розвиток недиференційованого серонегативного спондилоартриту. Через чотири роки у двох із них з'явилися псоріатичні висипання на шкірі. У 3 пацієнток (хворих дітей) були рентгенологічні ознаки хвороби (резорбція нігтьових бугристок дистальних фаланг кистей) без клінічної симптоматики.

За даними власних спостережень та з урахуванням літературних джерел рекомендуємо для встановлення діагнозу АП апробувати такі критерії.

#### Великі критерії

1. Хронічний периферичний і/або осьовий суглобовий синдром (ентезит/артрит).
2. Негативна реакція на наявність РФ та anti-MCV.
3. Псоріатичні ураження шкіри і/або нігтьових пластинок на час обстеження і/або в анамнезі.

#### Малі критерії

1. Домінуюче асиметричне пошкодження суглобів за:
  - а) периферичним (моно-, олігоартрит, особливо ДМФС) і/або
  - б) осьовим типом (сакроілеїт і/або спондиліт).
2. Остеодеструктивні (остеоліз, анкілоз) і/або остеопроліферативні (гіперостози, періостити, синдесмофіти) рентгенологічні зміни.

3. Відсутність тригерної інфекції (антитіл до хламідій (ПФ, ПЛР), ентеробактерій) в анамнезі за останній місяць.

4. Відсутність тофусів і урикемії (норма для чоловіків до 0,42 ммоль/л (7 мг %), для жінок — до 0,36 ммоль/л (6 мг %)) або вузликів Гебердена та Бушара.

**Достовірний (класичний) діагноз** АП потребує 4 (3+1) критеріїв: 3 позитивних великих та 1 малого. **Визначений або ймовірний діагноз** АП встановлюють у разі позитивних лише двох великих критеріїв, що вимагає додатково ще одного малого критерію (2 + 2). Зокрема, при латентній формі АП чи АП з позитивним РФ.

#### Поєднаний діагноз:

- АП і РА (3 + 1) — за протилежних значень другого великого і малого критерію 1а, тобто за позитивної реакції на наявність РФ та симетричного ураження ДМФС;
- АП і АС (3 + 1) — 3 позитивних великих і протилежне значення і малого критерію 1б;
- АП і РеА (3 + 1) — 3 позитивних великих і протилежне значення третього малого критерія.

Наводимо клінічний випадок, коли, на наш погляд, складно було встановити попередній діагноз.

#### Клінічний випадок

Хвора 28 років скаржиться на періодичний біль, набряковість і скутість рухів 4—5 пальців правої руки. З анамнезу відомо, що пацієнтка хворіє три роки, лікувалася амбулаторно із застосуванням різних нестероїдних протизапальних, знеболювальних препаратів системної та місцевої дії (диклофенак, наклофен, німесил), внаслідок чого стан здоров'я тимчасово поліпшувався. Спадковий анамнез — не вказує. Супутньої інфекції кишкового та сечостатевого походження за останній рік не мала. Об'єктивно на момент обстеження спостерігалася незначна деформація п'ятої дистальної фаланги кисті правої руки без видимих шкірних змін, неможливість виконання рухів у повному обсязі та наявність больових точок під час пальпації двох суглобів (середнього і дистального) вказаної фаланги (рисунок). Лабораторне обстеження: лімфоцити — 48 %, ШОЕ — 52 мм/год, С-реактивний білок «+++», РФ (–), anti-MCV (–), HLA B27 (–), ANA (–)

Застосуємо запропоновані нами діагностичні критерії для встановлення діагнозу. Позитивні 4 критерії. Два великих: хронічний периферичний і суглобовий синдром (1); негативна реакція на наявність РФ та антитіл до МCV (2). Два малих: домінуюче асиметричне пошкодження суглобів за периферичним типом (1а);



Рисунок. Клініко-рентгенологічні ознаки.  
Резорбція нігтьового бугра 4-ї дистальної фаланги справа (остеоліз), розвиток анкілозу

остеодеструктивні і рентгенологічні зміни (2). Ці критерії дали підставу для встановлення визначеного або ймовірного латентного АП, який було підтверджено як класичний або достовірний АП через 3,5 року після появи шкірних псоріатичних висипань. У цьому випадку, як ми зазначали в попередніх роботах [15], можливо, з етичних міркувань щодо пацієнта, доцільніше встановити діагноз недиференційованого серонегативного спондилоартриту як різновиду групи СпА, до якої входить і АП. Проте, зваживши на переважання остеодеструктивних змін у клінічній картині хвороби, лікування потрібно проводити із застосуванням уже хворобомодифікувальних препаратів.

Оскільки на сьогодні у дерматологічній практиці налічується десятки хвороб, при яких можливий суглобовий синдром, то запропоновані класифікаційно-діагностичні критерії є додатковим стандартом для поширеного діагнозу ПХ з метою формування однорідних груп пацієнтів для апробації та визначення достовірних діагностичних ознак АП, розроблення алгоритму клінікодиференційного пошуку АП. Симптоматика суглобового синдрому може спостерігатися в різних поєднаннях залежно від характеру пошкодження суглобів, активності патологічного процесу і стадії хвороби. Зокрема, в одних випадках ураження суглобів є провідним у клінічній картині й визначає медико-соціаль-

ний прогноз (ревматоїдний артрит, остеоартроз), а в інших суглобовий синдром маскує й утруднює діагностику, бо є одним із виявів захворювання (неспецифічний виразковий коліт та інші). Тому для кожного пацієнта потрібно провести ретельну уніфіковану оцінку характеру СС з використанням запропонованих класифікаційно-діагностичних ознак АП (локалізація, симетричність, кількість пошкоджених суглобів, перебіг) з метою верифікації нозологічного діагнозу, а також призначення етіопатогенетичного лікування.

### Висновки

Аналіз генетичних даних, детальне знання тканинно-специфічних чинників, особливо фізіології суглобів та механобіології, у поєднанні з клінічним досвідом відкривають новий шлях досліджень, що допомагає розібратися в імунопатогенезі АП.

Часте поєднання хвороб шкіри, суглоба з нігтьовими змінами та зв'язок цієї тріади з ентезитом є ключем до глибшого розуміння механізмів захворювання.

Систематизовані клініко-діагностичні критерії АП є додатковим стандартом для формування однорідних груп хворих з метою апробації та створення достовірних діагностичних ознак АП, а в подальшому — алгоритму його диференційної діагностики.

### Список літератури

1. Агабадова Э.Р., Гусева И.А., Годзенко А.А. и др. Анкилозирующий спондилоартрит и другие серонегативные спондилоартропатии: современное состояние проблемы и вопросы классификации // *Клин. ревматол.*— 1997.— № 1.— С. 17—25.
2. Бадюкин В.В. Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука.— М., 2001.— С. 82—90.
3. Бадюкин В.В. Псориатический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности: Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука.— М.: Медицина, 2001.— С. 82—90.

4. Бадокин В.В. Суставной синдром при псориазе / В.В. Бадокин // Терап. архив.— 1993.— № 7.— С. 81—84.
5. Беляев Г.М. Псориаз, псориагическая артропатия / Г.М. Беляев, П.П. Рижко.— 3-е изд., доп.— М.: МедПресс-информ, 2005.— С. 123—125.
6. Буриянов О.А. Рентгенологічна семіотика псориагичного артриту / О.А. Буриянов, В.Г. Коляденко, В.П. Кваша // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 2.— С. 28—31.
7. Вакіряк Н.П. Діагностика змін стану кісткової тканини у хворих на псориагичну артропатію / Н.П. Вакіряк // Журн. дерматовенерол. і косметол. ім. М. О. Торсуєва.— 2007.— № 1—2 (14).— С. 60—68.
8. Вакіряк Н.П. Удосконалення критеріїв діагностики та терапії псориагичного артриту / Н.П. Вакіряк // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 131.
9. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Федорич П.В., Скляр С.І. Шкірні та венеричні хвороби // Нова книга, 2006.— 424 с.
10. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза / Я.Ф. Кутасевич // Дерматология та венерология.— 2002.— № 2 (16).— С. 3—10.
11. Мордовцев В.Н. Псориаз. Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей. В 4 томах. Т. 2 / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М.: Медицина, 1995.— С. 185—209, 211—212.
12. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби.— К., 2004.— С. 107—108.
13. Разработка и апробация диагностических критериев псориагического артрита / Агабабова Э.Р., Бадокин В.В., Эдрес Ш. // Терап. архив.— 1989.— № 2.— С. 56—58.
14. Семиряд Ю.В. Диагностика и терапия остеодеструктивных изменений у больных артропатическим псориазом / Ю.В. Семиряд, В.Г. Радионов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 11—15.
15. Сизон О.О., Степаненко В.І. Патогенетично обгрунтована класифікація артропатичного псориазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметології.— № 4 (35).— 2009.— С. 26—35.
16. Скрипниченко С.В., Булавина В.П., Білоус А.В. Особливості етіології, перебігу та лікування псориагичного артриту // Мед. аспекти здоров'я жінки.— 2008.— № 4 (13).— С. 82—85.
17. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни.— М.: Медицина.— 2005.— 544 с.
18. Терлецкий О.В. Псориаз. Дифференциальная диагностика «псориазоподобных» редких дерматозов. Терапия. Медицинский атлас.— СПб: Деан, 2007.— 512 с.
19. Шебашова Н. В. Диагностика и терапия костной патологии у больных псориазом / Н. В. Шебашова // Вестн. дерматол. и венерол.— 2001.— № 4.— С. 21.
20. A new potential marker for the diagnosis and prognosis of the rheumatoid arthritis — anti-MCV (anti-mutated-citrullinated vimentin). K. Egerer, H. Bang, K. Luthke et al. // Rheumatol.— 2005.— N 64.— P. 8—9.
21. Bennett A.N., McGonagle D., O'Connor P. et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years // Arthritis Rheum.— 2008.— N 58.— P. 3413—3418.
22. Benjamin M., Moriggl B., Brenner E. et al. The 'entheses organ' concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders // Arthritis Rheum.— 2004.— N 50.— P. 3306—3313.
23. Benjamin M., Toumi H., Suzuki D. et al. Microdamage and altered vascularity at the entheses-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders // Arthritis Rheum.— 2007.— N 56.— P. 224—233.
24. Braun J., Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis. Berlin, Germany, 18—19 January 2002 // Ann. Rheum. Dis.— 2002.— N 61 (suppl. 3).
25. Feltkamp T.E.W., Verjans Y.M. The pathogenesis of HLA-B27 associated diseases. XIII European Congress of Rheumatology // Rheumatol. Eur.— 1995.— 24 (suppl. 2).— P. 45—47.
26. Cooper N.S., Soren A., MoEwen C., Rosenberger J.L. Diagnostic specificity of synovial lesions // Hum. Pathol. 1981.— 12.— P. 314—328.
27. D'Agostino M.A., Said-Nahal R., Hacquard-Bouder C. et al. Assessment of peripneral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study // Arthritis Rheum.— 2003.— 48.— P. 523—533.
28. Eshed I., Bollow M., McGonagle D.G. et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton, in spondylarthrosis // Ann. Rheum. Dis.— 2007.— 66.— P. 1553—1559.
29. Fornie B., Granel J., Bonnet M. et al. Incidence of signs indicating psoriatic rheumatism in radiological involvement of fingers and toes / Apropos of 193 cases of psoriatic arthropathy [in French] // Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.— 1992.— 59.— P. 177—180.
30. Guero S., Guichard S., Fraitag S.R. Ligamentary structure of the base of the nail // Surg Radic. Anat.— 1994.— 16.— P. 47—52.
31. Helliwell P.S., Taylor W.J. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— 64 (suppl. 2).— P. 3—8.
32. Helliwell P., Marchesoni A., Peters M. et al. A reevaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis // Br. J. Rheumatol.— 1991.— 30.— P. 339—345.
33. Jevtic V., Watt I., Rozman B. et al. Distinctive radiological features of small hand joints in rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthrosis demonstrated by contrast-enhanced (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging // Skeletal Radiol.— 1995.— 24.— P. 351—355.
34. Mathies H. Arthritis Psoriatica // Acta Med. Austr.— 1974.— Vol. 1.— P. 3—12.
35. McGonagle D., Marzo-Ortega H., O'Connor P. et al. The role of biomechanical factors and HLA-B27 in magnetic resonance imaging-determined bone changes in plantar fascia enthesopathy // Arthritis Rheum.— 2002.— 46.— P. 489—493.
36. McGonagle D., Tan A.L., Beniamih M. The nail as a musculoskeletal appendage implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis // Dermatology.— 2009.— 218.— P. 97—102.
37. Norgales K.E., Brasington R.D., Bowcock A.M. New insights into the pathogenesis and genetic of psoriatic arthritis // Nat. Clin. Pract. Rheumatol.— 2009.— 5.— P. 83—91.
38. Revell P.A., Mayston V. Histopathology of the synovial membrane of peripheral joints in ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis.— 1982.— 41.— P. 579—586.
39. Symmons D., Lunt M., Watkins G. et al. Developing Classification criteria for peripheral joint psoriatic arthritis. Step I. Establishing whether the rheumatologist's opinion on the diagnosis can be used as the «gold standard» // J. Rheumatol.— 2006.— 33.— P. 552—557.
40. Taylor W., Gladman D., Helliwell P.S. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis // Arthritis and Rheumatism.— Vol. 54, N 8.— 2006.— P. 2665—2673.
41. Tan A.L., McGonagle D. Imaging of seronegative spondylarthrosis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.— 2006.— 22.— P. 1045—1059.
42. Tan A.L., Benjamin M., Toumi H. et al. The relationship between the extensor tendon entheses and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis: a high-resolution MRI and histological study // Rheumatology (Oxford).— 2007.— 46.— P. 253—256.
43. Wilson F.C., Icen M., Crowson C.S. et al. Incidence CS. et al. Incidence anclinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-baed study // Arthritis Rheum.— 2009.— 61.— P. 233—239.
44. Wright V. Psoriasis and arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 1956.— 15.— P. 348—350.

О.О. Сызон, В.И. Степаненко

## Артропатический псориаз: проблемные вопросы диагностики и дифференциации

### Часть 1

В статье представлены некоторые данные литературы об этиопатогенезе артропатического псориаза, на основе которых разработаны клинико-диагностические критерии суставного синдрома при псориатической болезни, как вспомогательной составной для постановки унифицированного диагноза, дифференциальной диагностики, назначения необходимой терапии.

O.O. Syzon, V.I. Stepanenko

## Arthropathic psoriasis: the problem questions of diagnostics and differentiation

### Part 1

The article covers some literature data about etiopathogenesis psoriasis arthropica on which basis being developed the clinical and diagnostical criteria of articular syndrome at psoriatic disease as an auxiliary compound for unified diagnosis, differentiated diagnostics, required treatment prescription.



Р.К. Кешилева, А.Б. Рахматов

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт Министерства здравоохранения Республики Казахстан

## Характер липидно-фосфолипидных нарушений у больных псориазом

### Ключевые слова

Псориаз, липиды, фосфолипиды.

Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов, который нередко приводит к инвалидизации пациентов. Удельный вес псориаза в общей структуре дерматозов составляет 10–20 %. Количество больных псориазом увеличивается, причем учащаются случаи тяжелых форм дерматоза (псориазная эритродермия, псориазный артрит), у практических врачей возникают сложности в плане назначения адекватной терапии [11, 12, 17, 19].

Накоплен определенный объем сведений о различных патогенетических механизмах псориаза: наследственных [12], аутоаллергических [6], нейроэндокринных [17], микроциркуляторных [11], иммунных [3, 4].

Большое значение отводится и нарушениям липидного обмена, особенно мембрано-стабилизирующей функции, имеющей непосредственное отношение к функционированию кератиноцитов и процессам гиперпролиферации эпидермиса [3, 4]. Показано, что при псориазе наблюдается IV тип гиперлипопропротеидемии и значительно повышается уровень липопротеидов низкой плотности [14, 16].

Известно, что липиды, в частности неэстерифицированные жирные кислоты и триглицериды, являются важными источниками энергии в организме [3, 4]. Было отмечено, что количество эфиров холестерина, неэстерифицированных жирных кислот в мембранах эритроцитов при псориазе возрастает, включая лизофосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, образованные путем окисления фосфолипидов [17, 21].

Нарушения липидного обмена сложны и многообразны — вследствие неоднородности

липидов. Липолитические ферменты играют исключительно важную роль в функционировании биологических мембран. Это ключевые ферменты, которые обновляют внутриклеточные липиды и тем самым влияют на проницаемость биологических мембран, функционирование различных мембраносвязанных ферментов и рецепторов. Кроме того, эндогенные фосфолипазы обеспечивают образование биологически активных соединений, таких как тромбоксаны, эндопероксидазы [1, 2, 20, 22]. Эти ферменты регулируют постоянный уровень лизофосфатидов и жирных кислот, которые затем оказывают влияние на эффективность энергозависимых процессов, выделение ионов Ca, проницаемость клеточных мембран [5, 13, 22], причем высокий уровень лизофосфолипидов и жирных кислот может лежать в основе развития и псориазного процесса [3, 14, 17].

Цель работы — изучить фракции липидов и фосфолипидов в сыворотке крови, эритроцитах и тромбоцитах у больных псориазом.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 102 пациента (мужчин — 63, женщин — 39) в возрасте от 20 до 55 лет с давностью заболевания от 3 мес до 20 лет.

Показатели различных фракций липидов (общие фосфолипиды (ФЛ); моноглицериды (МГ); холестерин (ХС); свободные жирные кислоты (СЖК); диглицериды (ДГ); триглицериды (ТГ); метиловые эфиры жирных кислот (МЭЖК); эфиры холестерина (ЭХС) и фосфолипидов (фосфатидилхолин (ФХ), лизофосфатидилхолин (ЛФХ); фосфатидилинозитол (ФИ), фосфатидилсерин (ФС); лизофосфатидилэтанола-

амин (ЛФЭА); сфингомиелин (СФ); лизокардиолипид (ЛКр); фосфатидилэтаноламин (ФЭА); кардиолипид (Кр); лизофосфатидная кислота (ЛФК); фосфатидная кислота (ФК)) изучены в сыворотке крови, в мембранах эритроцитов методом проточной горизонтальной хроматографии в модификации А.В. Каргаполова [7].

Для изучения содержания липидов и фосфолипидов тромбоцитов использована методика М. Кейтса [8], а фракционирование индивидуальных липидов проводили методом проточной хроматографии в модификации А.В. Каргаполова.

**Результаты и обсуждение**

Исследования позволили выявить некоторые особенности распределения нейтральных липидов в сыворотке крови при псориазе в зависимости от стадии кожного процесса (табл. 1).

У больных псориазом в прогрессирующей стадии заболевания достоверно снижена фракция фосфолипидов, холестерина, наряду с повышением процентного содержания СЖК, тригли-

церидов и эфиров холестерина, что указывает на качественные изменения спектра нейтральных липидов у больных с прогрессирующей стадией заболевания. Улучшение кожного процесса сопровождается следующими изменениями липидного спектра в сыворотке крови: повышается уровень фосфолипидов в сыворотке крови, не отличающийся от данных контрольной группы, а также снижается содержание эфиров холестерина примерно в 2 раза.

Результаты исследований фракций липидов в мембранах эритроцитов представлены в табл. 2. Было установлено, что у больных псориазом в прогрессирующей стадии заболевания наблюдалось достоверное снижение содержания фосфолипидов и холестерина наряду с повышением таких фракций, как СЖК, триглицериды и эфиры холестерина. Улучшение картины псориазического процесса сопровождалось повышением процентного содержания фосфолипидов, а также снижением триглицеридов и эфиров холестерина.

Таблица 1. Содержание фракций липидов в сыворотке крови у больных псориазом в зависимости от стадии заболевания, %

Показатель	Контрольная группа	Стадия псориаза	
		Прогрессивная	Стационарная
Общие фосфолипиды	49,1 ± 1,14	36,3 ± 1,6 <sup>**</sup>	48,3 ± 4,0 <sup>*</sup>
Моноглицериды	1,01 ± 0,03	0,93 ± 0,2	0,86 ± 0,1
Холестерин	16,2 ± 0,4	12,9 ± 0,5 <sup>**</sup>	13,8 ± 1,3 <sup>**</sup>
СЖК	6,2 ± 0,5	15,2 ± 1,3 <sup>**</sup>	15,4 ± 2,7 <sup>**</sup>
Диглицериды	0,91 ± 0,1	0,65 ± 0,1	0,78 ± 0,14
Триглицериды	2,3 ± 0,2	5,58 ± 0,8 <sup>**</sup>	4,9 ± 0,55 <sup>**</sup>
Метилвые эфиры жирных кислот	4,9 ± 0,17	3,93 ± 0,3	4,41 ± 0,46
Эфиры холестерина	19,5 ± 0,8	25,5 ± 1,9 <sup>**</sup>	11,4 ± 2,2 <sup>**</sup>

Примечание. Различия относительно контроля достоверны: \*\* p < 0,01, \* p < 0,005, \*\* p < 0,001.

Таблица 2. Содержание фракций нейтральных липидов в мембранах эритроцитов у больных псориазом в зависимости от стадии заболевания, %

Показатель	Контрольная группа	Стадия псориаза	
		Прогрессивная	Стационарная
Общие фосфолипиды	46,3 ± 1,2	33,8 ± 1,7 <sup>**</sup>	35,8 ± 2,7 <sup>**</sup>
Моноглицериды	1,71 ± 0,1	1,10 ± 0,1	1,12 ± 0,2
Холестерин	31,5 ± 2,8	22,3 ± 1,2 <sup>**</sup>	20,7 ± 1,9 <sup>**</sup>
СЖК	4,9 ± 0,6	15,2 ± 1,1 <sup>**</sup>	19,2 ± 2,2 <sup>**</sup>
Диглицериды	1,11 ± 0,2	0,69 ± 0,1	0,67 ± 0,3
Триглицериды	6,7 ± 0,2	11,96 ± 0,7 <sup>**</sup>	8,1 ± 0,12 <sup>*</sup>
Метилвые эфиры жирных кислот	4,55 ± 0,21	3,19 ± 0,11	5,12 ± 0,45
Эфиры холестерина	5,9 ± 0,65	13,8 ± 0,6 <sup>**</sup>	7,01 ± 0,33 <sup>*</sup>

Примечание. Различия относительно контроля достоверны: \* p < 0,05, \*\* p < 0,001.

Приведенные данные свидетельствуют об изменении количественного содержания фракций нейтральных липидов как в сыворотке крови, так и в мембранах эритроцитов больных псориазом, находящемся в определенной зависимости от активности псориазического процесса.

Результаты изучения фракций фосфолипидов в сыворотке крови у больных псориазом представлены в табл. 3. При псориазе как в прогрессирующей, так и в стационарной стадии заболевания достоверно повышается содержание лизофосфатидилхолина по сравнению с данными контрольной группы. Аналогичное повышение наблюдалось и со стороны таких

фракций, как ЛФЭ, ФХ, лизофосфатидная и фосфатидная кислоты, с некоторой тенденцией к нормализации в период стабилизации псориазического процесса. Обращает на себя внимание повышение содержания лизоформ фосфолипидов в сыворотке крови у больных псориазом, особенно выраженное в прогрессирующей стадии дерматоза.

Результаты изучения фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов у больных псориазом представлены в табл. 4.

У пациентов с псориазом в мембранах эритроцитов отмечалось достоверное повышение лизоформ фосфолипидов – лизофосфатидилхоли-

Таблица 3. Содержание фракций фосфолипидов в сыворотке крови у больных псориазом в зависимости от стадии заболевания, мкг/мг белка

Показатель	Контрольная группа	Стадия псориаза	
		Прогрессивная	Стационарная
ЛФХ	9,2 ± 0,8	13,39 ± 2,15**	16,05 ± 2,11##
Фосфатидилсерин	19,1 ± 3,1	17,21 ± 2,02	7,11 ± 2,09**
ЛФЭ	23,9 ± 1,2	28,15 ± 1,75**	22,96 ± 1,15
Сфингомиелин	71,2 ± 2,01	58,11 ± 2,55	35,25 ± 3,5##
ФИ	9,11 ± 2,05	11,99 ± 0,25*	13,55 ± 1,25*
ФХ	109,25 ± 10,3	125,15 ± 5,78**	112,45 ± 16,21**
ЛКр	4,7 ± 0,9	5,11 ± 0,15	4,21 ± 0,45
ФЭ	35,5 ± 1,9	26,11 ± 2,33**	18,45 ± 2,05##
Кардиолипин	52,11 ± 2,25	53,85 ± 4,01	79,25 ± 5,11*
Лизофосфатидная кислота	11,25 ± 2,45	14,05 ± 1,12	19,34 ± 2,55**
Фосфатидная кислота	10,5 ± 2,6	13,55 ± 2,05	17,45 ± 1,11##

Примечание. Различия относительно контроля достоверны: \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, ## p < 0,001.

Таблица 4. Содержание фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов у больных псориазом в зависимости от стадии заболевания, мкг/мг белка

Показатель	Контрольная группа	Стадия псориаза	
		Прогрессивная	Стационарная
ЛФХ	8,61 ± 0,24	22,12 ± 2,33 ##	15,25 ± 1,25 *
Фосфатидилсерин	22,08 ± 0,88	15,85 ± 1,33**	10,55 ± 2,05##
ЛФЭ	10,05 ± 0,85	38,02 ± 3,55##	23,53 ± 3,95##
Сфингомиелин	43,14 ± 0,75	54,22 ± 3,05##	28,91 ± 2,33##
ФИ	5,92 ± 0,08	11,21 ± 1,33**	6,55 ± 0,11
ФХ	61,19 ± 1,13	63,19 ± 5,11	36,9 ± 1,15**
ЛКр	1,65 ± 0,05	3,91 ± 0,25*	1,22 ± 0,11
ФЭ	44,59 ± 0,71	57,29 ± 5,11**	34,69 ± 2,28**
Кардиолипин	14,81 ± 0,33	47,15 ± 2,02##	35,21 ± 1,14##
Лизофосфатидная кислота	4,31 ± 0,05	11,26 ± 1,87**	7,01 ± 1,16*
Фосфатидная кислота	3,72 ± 0,05	11,33 ± 0,95##	7,35 ± 0,11*

Примечание. Различия относительно контроля достоверны: \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, # p < 0,005, ## p < 0,001.

на, ЛФЭ, лизокардиолипина. Достоверно уменьшилась фракция фосфатидилсерина, причем в стационарной стадии это происходило еще более выражено по сравнению с исходным уровнем — (7,11 ± 2,09) и (17,21 ± 2,02) соответственно при  $p < 0,001$ ). Как видно из приведенных данных, содержание фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов у больных псориазом претерпевают изменения весьма широкого диапазона в зависимости от активности процесса.

У больных псориазом в тромбоцитах отмечалось достоверное повышение содержания холестерина, триглицеридов и эфиров холестерина, как это было выявлено в мембранах эритроцитов, то есть изменения липидного обмена носили системный характер во всех биологических объектах, отражающие общий адаптационно-компенсаторный механизм. Наряду с этим в тромбоцитах у больных псориазом выявлено достоверное снижение уровня СЖК по сравнению с контрольной группой, при всех формах дерматоза. Не установлено особой зависимости выраженности нарушений фракций нейтральных липидов тромбоцитов от формы псориазического процесса.

Результаты изучения фракций фосфолипидов тромбоцитов у больных псориазом представлены в табл. 5.

Исследования позволили установить, что при псориазе в тромбоцитах увеличивается содержание лизоформ фосфолипидов, таких как лизофосфатидилхолин (при обычной форме), ЛФЭ (при экссудативной), лизофосфатидная кислота (при экссудативной и артропатической). Показатели фосфолипидов ФИ, лизокардиолипин,

фосфатидная кислота практически не отличались от аналогичных данных контрольной группы. Наряду с этим выявлено достоверное уменьшение содержания ФЭ в тромбоцитах, причем только при обычной и экссудативной формах дерматоза, в то время как при артропатической форме выявленные изменения ФЭ имели недостоверный характер.

В последние годы многие исследователи обращают внимание на функционирование клеточных мембран, поскольку, например, структурно-функциональное состояние плазматических мембран лимфоцитов способно влиять на иммунологический процесс. Так, В.И. Прохоренков и соавторы [14, 15] выявили повышенную функциональную активность клеток на фоне усиления процессов окислительного метаболизма, что косвенно указывает на повышение активности фосфолипазы А2 [9, 10, 13]. У больных отмечается увеличение уровня белков в плазматической мембране при повышении их погруженности в липидный бислой на фоне относительного уменьшения липидной части мембраны [14, 15]. На основании результатов исследований было сделано заключение, что псориаз сопровождается нарушениями в структурно-функциональном состоянии плазматических мембран лимфоцитов. Их основу составляют изменения липидного матрикса мембраны, отражающиеся вторично на физико-химических свойствах мембранных белков [14]. Следовательно, строение и функция мембран клеток находятся в прямой зависимости от уровня липидов и фосфолипидов [18, 20].

Таблица 5. Показатели фосфолипидного состава тромбоцитов у больных псориазом в зависимости от клинической формы заболевания, процент от уровня всех фосфолипидов

Показатель	Контрольная группа	Клиническая форма псориаза		
		Обычная	Экссудативная	Артропатическая
ЛФХ	2,06 ± 0,2	3,75 ± 0,21 **	2,95 ± 0,38	2,09 ± 0,01
Фосфатидилсерин	3,44 ± 0,2	4,55 ± 0,11	3,85 ± 0,55	1,82 ± 0,12**
ЛФЭ	10,96±0,5	10,12 ± 0,2	13,5 ± 0,9**	10,11 ± 1,35
Сфингомиелин	17,41±0,9	13,04 ± 1,12 **	13,55 ± 2,05**	18,11 ± 3,1
ФИ	2,41±0,1	2,35 ± 0,1	1,98 ± 0,55	3,05 ± 0,4
ФХ	30,48±1,7	31,75 ± 2,01	32,21 ± 3,15	22,45 ± 1,99**
ЛКр	1,67 ± 0,1	2,01 ± 0,11	1,92 ± 0,32	1,33 ± 0,55
ФЭ	17,85 ± 1,2	14,11 ± 3,34 *	11,34 ± 3,01##	18,01 ± 2,55
Кардиолипин	8,51 ± 0,51	8,01 ± 0,45	8,71 ± 0,11	12,23 ± 1,17**
Лизофосфатидная кислота	2,56 ± 0,17	2,91 ± 0,12	4,01 ± 0,23**	4,11 ± 0,25**
Фосфатидная кислота	2,64 ± 0,17	2,31 ± 0,11	3,09 ± 0,21	3,22 ± 0,09

Примечание. Различия относительно контроля достоверны: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , #  $p < 0,005$ , ##  $p < 0,001$ .

Изучение закономерностей механизмов торможения мембранодеструктивных процессов позволяет расширять возможности лечебных мероприятий на основе введения заместительных препаратов, восстанавливающих структуру клеточных мембран [15, 18].

В последние годы при изучении патогенетических механизмов формирования псориаза выявлена роль мембранодестабилизирующих факторов [3, 4, 16]. А.И. Арчаков установил, что строение и функция мембран клеток находятся в прямой зависимости от уровня липидов и фосфолипидов [1], поэтому изучение липидного баланса представляет как научный, так и практический интерес.

Липиды, в частности НЭЖК и триглицериды, являются основными источниками энергии в организме. Они активно участвуют в формировании мембран и транспортировке веществ через них [3, 4, 22]. При исследовании фосфолипидного спектра в сыворотке крови обнаружено увеличение концентрации сфингомиелина и фосфати-

дилхолина при уменьшении концентрации фосфатидилэтаноламина, а в мембранах эритроцитов — повышение уровня фосфатидилхолина при снижении фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина. Повышенное содержание фосфатидилхолина у больных псориазом, возможно, обусловлено избытком эфиров холестерина. Высокий уровень фосфатидилхолина при снижении фосфатидилэтаноламина может являться диагностическим критерием нарушения проницаемости мембран эритроцитов у больных псориазом.

### Выводы

Таким образом, достоверное снижение процентного содержания легкоокисляемых фракций мембранных фосфолипидов за счет увеличения устойчивых к окислению фракций (ФХ и лизофосфатидилхолина) указывает на ведущую роль липидных нарушений в патогенезе псориаза и может служить теоретическим обоснованием для разработки методов патогенетической терапии при этом дерматозе.

### Список литературы

1. Арчаков А.И. Биомембраны: структура и функции // Мед. аспекты.— Рига.— 1981.— С. 167—184.
2. Бурлакова Е.Б. Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животных и человека / Мат. III Всесоюз. съезда.— М., 1978.— С. 7.
3. Бутов Ю.С., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. Уровень липидов и показатели клеточного иммунитета у больных псориазом (сообщение 1) // Рос. журн. кожн. и вен. болезней.— 1999.— № 2.— С. 11—14.
4. Бутов Ю.С., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. Влияние липидстабилизирующей терапии на показатели иммунной реактивности и липидного обмена у больных псориазом (сообщение 2) // Рос. журн. кожн. и вен. болезней.— 1999.— № 3.— С. 24—26.
5. Владимиров Ю.А., Коркина Л.Г., Дергунов А.С. Роль митохондриальной фосфолипазы в нарушении функций митохондрий при аноксии / Тез. науч.-практи. конф.— М., 1978.— С. 108.
6. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориазическая болезнь.— Саратов, 1992.— 176 с.
7. Каргаполов А.В. Анализ липидного состава митохондриальных и эндоплазматических мембран с помощью метода проточной горизонтальной хроматографии // Биохимия.— 1981.— Т. 46, № 4.— С. 691—698.
8. Кейтс М. Техника липидологии.— М.: Мир, 1975.— 322 с.
9. Литвиенко Н.М., Андриенко Г.М., Кисель М.А. Применение гемоглобина для определения активности фосфолипазы А2 // Прикл. биох. и микробиол.— 1989.— Т. 25, вып. 6.— С. 847—852.
10. Литвиенко Н.М., Кисель М.А. Эндогенные фосфолипазы А2. Структура и функции.— М.: Наука и техника, 1991.— 270 с.
11. Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз.— Кишинев: Штиинца, 1991.— 186 с.
12. Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Наследственно-обусловленные дерматозы.— Махачкала, 2001.— 270 с.
13. Муратова У.З. Выделение и исследование функциональных свойств фосфолипазы А2 из митохондрий и тромбоцитов: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук.— Ташкент, 1994.— 35 с.
14. Прохоренков В.И., Вандышева Т.М. Липидный обмен при псориазе и методы его коррекции // Вестн. дерматол.— 2002.— № 3.— С. 17—24.
15. Прохоренков В.И., Вандышева Т.М., Терещенко С.Ю. Структурно-функциональное состояние мембран лимфоцитов у больных псориазом. // Вестн. дерматол.— 2003.— № 2.— С. 21—23.
16. Рахматов А.Б. Причины клинического полиморфизма и факторы риска псориаза: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1990.— 33 с.
17. Рахматов А.Б., Рахматов Б.Р. Псориаз — системное заболевание.— Ташкент, 2001.— 228 с.
18. Рахматов А.Б., Курбанова Н.К., Файзилов К.И. Применение мембранотропных препаратов у больных псориазом.— Ташкент, 2005.— 14 с.
19. Федоров С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты. // Рос. мед. журнал.— 2001.— Т. 9, № 11.— С. 11—24.
20. Фортинская Е.С., Торховская Т.И., Шарапова Г.Я. Особенности распределения свободного и этерифицированного холестерина в эпидермисе, биомембранах и липопротеидах плазмы // Клини. и лаб. диагностика.— 1996.— № 4.— С. 38—43.
21. Юцковский А.Д., Латышев Н.А., Кольянов С.П. Об эффективности полиненасыщенных жирных кислот в комбинированной амбулаторной терапии псориаза // Вестн. дерматол.— 1999.— № 1.— С. 27—29.
22. Cullen P, Fobker T, Tigelkamp K. Lipid transport // J. Lipid. Res.— 1997.— Vol. 274, N 6.— P. 401—409.

Р.К. Кешилева, А.Б. Рахматов

## Характер ліпідно-фосфоліпідних порушень у хворих на псоріаз

Для встановлення значення порушень ліпідного обміну у 102 пацієнтів із псоріазом методом проточної горизонтальної хроматографії вивчено вміст ліпідно-фосфоліпідних фракцій у різних біологічних об'єктах (сироватка крові, мембрани еритроцитів і тромбоцитів). У хворих виявлено виражені порушення мембраностабілізуючих чинників, що потребує відповідної корекції.

R.K. Keshileva, A.B. Rakhmatov

## Character of lipid-phospholipid disorders in the patients with psoriasis

This investigation has been performed with purpose to evaluate significance of the lipid metabolism disturbances in 102 patients with psoriasis with use of method of horizontal chromatography for study lipid-phospholipid fractions in the different biological objects (blood serum, erythrocyte and thrombocyte membranes). In the patients with psoriasis there were found marked disturbances of membrane-stabilizing factors that required performance of the appropriate correction.

## Лупа як дерматокосметологічна проблема та її лікування в сучасних умовах

Лупа (лат. *Pityriasis capitis*) — синдром, що характеризується високою швидкістю лущення часточок шкіри доволі тривалий час. Найчастіше буває на шкірі волосистої частини голови.

Лупа спричинює соціальний та психологічний дискомфорт в однієї шостої частини населення Землі. Приблизно кожен другий представник індоевропейської популяції хоча б один раз у житті мав проблеми через лупу.

Перші епізоди лупи виникають у пубертатному періоді, коли починають функціонувати на повну силу сальні залози. Згодом лупа може періодично з'являтися протягом усього життя. Причиною її виникнення може стати надлишкове утворення шкірного сала, зокрема й зумовлене гормональними змінами або дією. Лупа з'являється внаслідок патологічного прискорення природного процесу відновлення клітин шкіри голови. За нормального циклу розвитку клітини з нижнього шару епідермісу — базальні кератиноцити — досягають рогового шару епідермісу за 25–30 днів, повністю зневоднені та ороговілі. Коли це відбувається швидше, за 5–14 днів, окремі клітини, що не встигли втратити воду, склеюються й відлущуються у вигляді жовтуватих білих пластинок, які називають лупою. Роговий шар нормального епідермісу складається з 25–35 повністю кератинізованих і щільно розташованих клітин. При лупі кількість шарів клітин у роговому шарі не перевищує 10. Самі шари й клітини у них розташовані хаотично.

Класична лупа — скупчення лусочок білого або сірого кольору на поверхні волосистої частини голови, що іноді може переходити в тяжчу форму себорейного дерматиту (рис. 1). Лусочки можуть бути досить ламкими, відпадають доволі легко, стають помітними на темному одязі. Однак за посиленої роботи сальних залоз, вираженої себореї або під час статевого дозрівання лупа може накопичуватися у вигляді сальних лусочок-кірок і не обсіпатися, формуючи так звані стеатоїдні пітиріаз. При себорейному дерматиті виражене лущення супроводжується утворенням обмежених гіперкератотичних пляшок на поверхні волосистої частини голови, почервонінням шкіри й посиленням свербіжжю.

Наприкінці 1960-х було доведено визначальну роль дріжджоподібного гриба *Malassezia* у утворенні лупи. Не менш як 90 % населення мають ці дріжджові гриби у складі постійної або тимчасової мікрофлори шкіри. В 1984 році S. Schuster навів докази, що саме *Pityrosporum ovale* є головним збудником патологічного процесу, внаслідок якого утворюється лупа. Після того, як було визнано ліпофільну структуру цих дріжджів і стало можливим вирощування їхніх культур, різні дослідники спостерігали випадки спонтанного переходу гриба з одного морфологічного типу в інший. Це дало підстави зробити висновок, що *Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum orbiculare* і *Malassezia furfur* є лише варіантами одного і того самого виду. Лупу може спричинювати також споріднений вид *Malassezia globosa* (рис. 2 і 3).

Гриби роду *Malassezia* належать до відділу базидіоміцетів. Вони локалізуються в середніх і поверхневих відділах рогового шару, усередині й між роговими лусочками, а також у волосяних фолікулах. *Malassezia* ліпофільні, деякі навіть ліпозалежні, тому локалізуються в ділянках шкіри, що характеризуються підвищеною активністю сальних залоз, — на грудях, спині, волосистій частині голови. Головне джерело ліпідів для *Malassezia* — продукovanі сальними залозами на-



Рис. 1. Класична лупа. Лусочки розташовуються навколо вічка волосяного фолікула  
Електронна мікроскопія

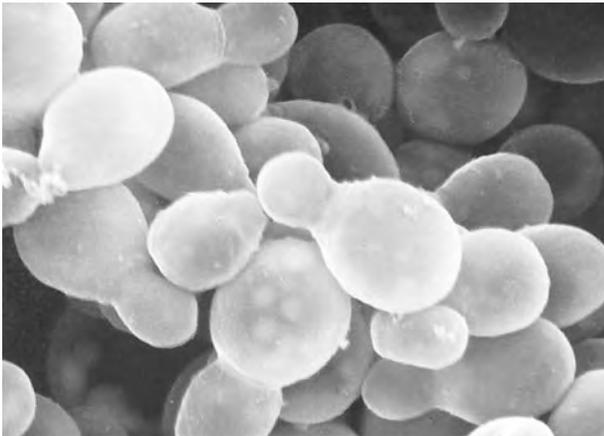


Рис. 2. *Malassezia furfur*  
Скануюча електронна мікроскопія

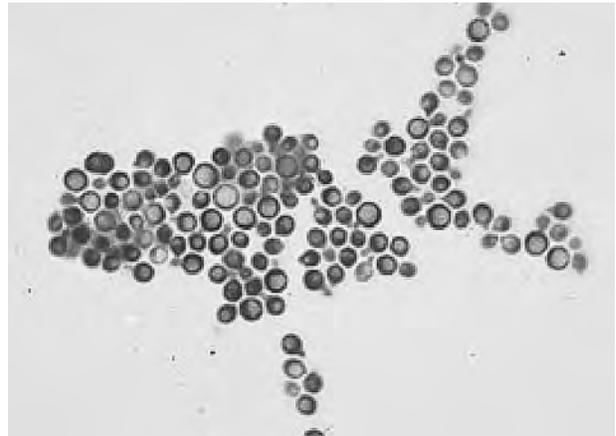


Рис. 3. *Malassezia globosa*  
Світлова мікроскопія

сичені жирні кислоти: тригліцериди олеїнових кислот з невеликими концентраціями стеаринової й пальмітинової кислот або ліпиди, утворені після розпаду кератинізованих клітин, переважно холестерол і холестеролові ефіри.

Гриби роду *Malassezia* є частиною резидентної флори шкіри голови. При гіперфункції сальних залоз шкіри, дефіциті цинку, імунодефіцитних станах ліпофільні властивості грибів можуть підвищуватися, що супроводжується посиленням їхньої патогенності для макроорганізму. Розвивається запальна реакція шкіри, зокрема себореїний дерматит — хронічне запалення шкіри в так званих себорейних зонах.

На сьогодні відомо більш як дев'ять видів *Malassezia*. При лупі зазвичай збільшується кількість грибів *M. furfur*, *M. restricta* і *M. globosa*, два останні виявляються лише на шкірі волосистої частини голови.

У 2007 році закінчив роботу міжнародний колектив науковців на чолі з Т. Dawson (США). Дослідники повністю розшифрували геном та протеом *M. globosa* і частково — *M. restricta*. З'ясувалося, що геном *M. globosa* в 300 разів менший за людський й складається лише з 4285 генів.

Було встановлено, що грибок виробляє вісім різновидів ліпази, а також три види фосфоліпази. Спочатку *Malassezia* використовують ці ферменти, щоб перетнути шар секрету сальних залоз, який вкриває шкіру, а потім проникають у верхній шар епідермісу й спричинюють прискорення природного процесу відновлення клітин шкіри голови, а отже, й лупу.

Лікування лупи та її тяжкої форми — себорейного дерматиту волосистої частини голови — завжди було актуальною проблемою. Важлива роль належить сучасним косметичним засобам — шампуням і лосьйонам. Технології, покладені в основу нового покоління гігієнічних і лікуваль-

них засобів від лупи, дають змогу з високим ступенем ефективності боротися з нею, зберігаючи широкий діапазон безпеки, а також естетичні переваги і зручність застосування. Серед безлічі протигрибкових препаратів, призначених для місцевого застосування, перевагу доцільно надавати засобам, що здатні накопичуватися в тих шарах шкіри, де розвивається мікотичне ураження, не проникають у шари, в яких життєдіяльність грибів неможлива, і справляють проти-запальну та кератокоригувальну дію.

До складу шампунів від лупи обов'язково повинен входити один або кілька таких активних компонентів: цинку піритіон, циклопірокс, клотримазол, кетоконазол, селену дисульфід, іхтіол, дьоготь, сірка, саліцилова кислота. Всі ці речовини діють на основні механізми утворення лупи.

Якщо лупа є результатом фізіологічного стану організму (пубертатний і постпубертатний вік) або має спорадичний характер, варто використовувати шампуні, рекомендовані для регулярного або щоденного застосування. Оптимально, якщо до складу таких шампунів входить цинку піритіон (ZPT), який має протимікробну і протигрибкову активність, впливає на грампозитивні й грамнегативні бактерії, високоактивний щодо дріжджоподібних грибів роду *Malassezia*, чинить бактеріостатичну й фунгістатичну дію. Цей інгредієнт не розчиняється у воді й, залишаючись на поверхні шкіри в інтервалах часу між миттям голови, повільно розчиняється під дією шкірного сала й секрету потових залоз, створюючи зону інгібування для грибів, що спричинюють лупу. Як основний інгредієнт, використовуваний для лікування при лупі, цинку піритіон входить до складу шампуню Head&Shoulders. Останнім часом з'явилося багато його різновидів, в яких ураховано потребу всебічного догляду за волоссям, зокрема й функцію поліпшення стану шкіри го-

Таблиця. Кількісні гістологічні зміни епідермісу

Препарат	Початковий рівень	Через 3 тиж	p	Приріст, %
<b>Товщина епідермісу, мкм</b>				
Плацебо (n = 15)	117,5	109,2	0,592	-7,1
Шампунь Head&Shoulders (n = 19)	125,7	102,7	0,007	-18,3
<b>Кількість шарів клітин з ядрами</b>				
Плацебо (n = 15)	11,2	10,5	0,623	-6,2
Шампунь Head&Shoulders (n = 19)	12,9	10,4	0,009	-19,3

Примітка. Різницю оцінювали за t-критерієм Стюдента; достовірна різниця — при  $p < 0,05$ .

лови. Є шампуні, які зволожують суху шкіру голови, а є й такі, що заспокоюють чутливу. Під час розроблення формул шампуню Head&Shoulders особливу увагу приділяли вивченню фізіології та біохімічних змін, що відбуваються в шкірі голови, різними методами. Було застосовано біомаркери та гістологічний аналіз. Дослідження із визначення біомаркерів запального свербіжжя (інтерлейкіни IL-1 $\alpha$  та IL-1RA) та пошкодження шкірного бар'єра голови (кераміди, альбумін сироватки, інволюкрин) показали значне поліпшення цих показників уже через 3 тижні регулярного застосування Head&Shoulders.

Біохімічні позитивні зміни підтверджуються гістологічними даними, які демонструють зменшення товщини рогового шару епідермісу і, відповідно, зменшення кількості лупи (таблиця).

У випадках, коли поява лупи на голові носить стійкий рецидивуючий характер і пацієнтові більш як 20 років, варто зважати на характер лупи: вона може бути густою, жирною й не обсіпатися або сухою й легко відділятися. Порушення нормального мікробного біоценозу

шкіри волосистої частини голови може виявитися наслідком патології органів травлення: ферментопатії, дисбактеріозу, загострення хронічних запальних захворювань. Тому потрібні ретельне клініко-лабораторне дослідження, що включає визначення основних біохімічних показників, аналіз калу на дисбактеріоз.

У лікуванні варто використовувати препарати, що нормалізують процеси ліполізу. Зокрема, призначення метіоніну дає змогу нормалізувати синтез фосфоліпідів із жирів та зменшити відкладення в печінці нейтрального жиру, сприяє синтезу адреналіну, креатиніну, активізує дію низки гормонів, ферментів, вітаміну B<sub>12</sub>, аскорбінової та фолієвої кислот. Застосування рибофлавіну допомагає регулювати окисно-відновні процеси за рахунок участі вітаміну в білковому, жировому й вуглеводному обміні. Виявлення дисбактеріозу потребує відновлення нормальної кишкової флори.

Підбір правильного шампуню є і залишається однією з головних складових ефективного комплексного лікування при цьому дерматозі.

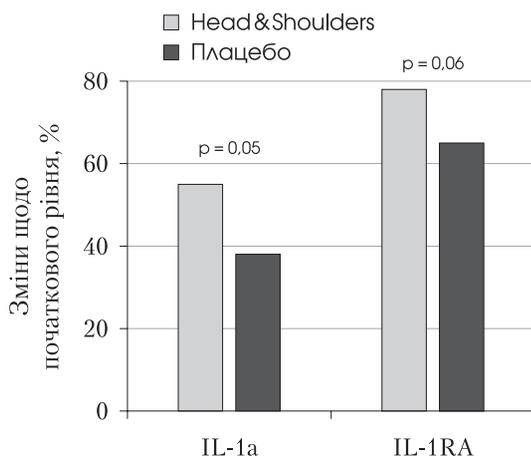


Рис. 4. Біомаркери запального свербіжжя через 3 тижні застосування шампуню Head&Shoulders порівняно з плацебо

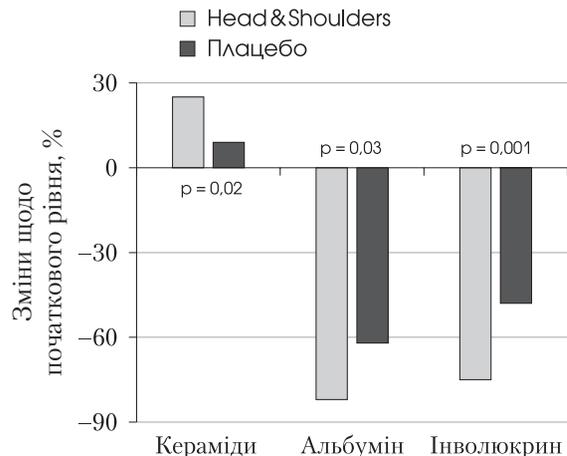


Рис. 5. Біомаркери пошкодження шкірного бар'єра через 3 тижні застосування шампуню Head&Shoulders порівняно з плацебо

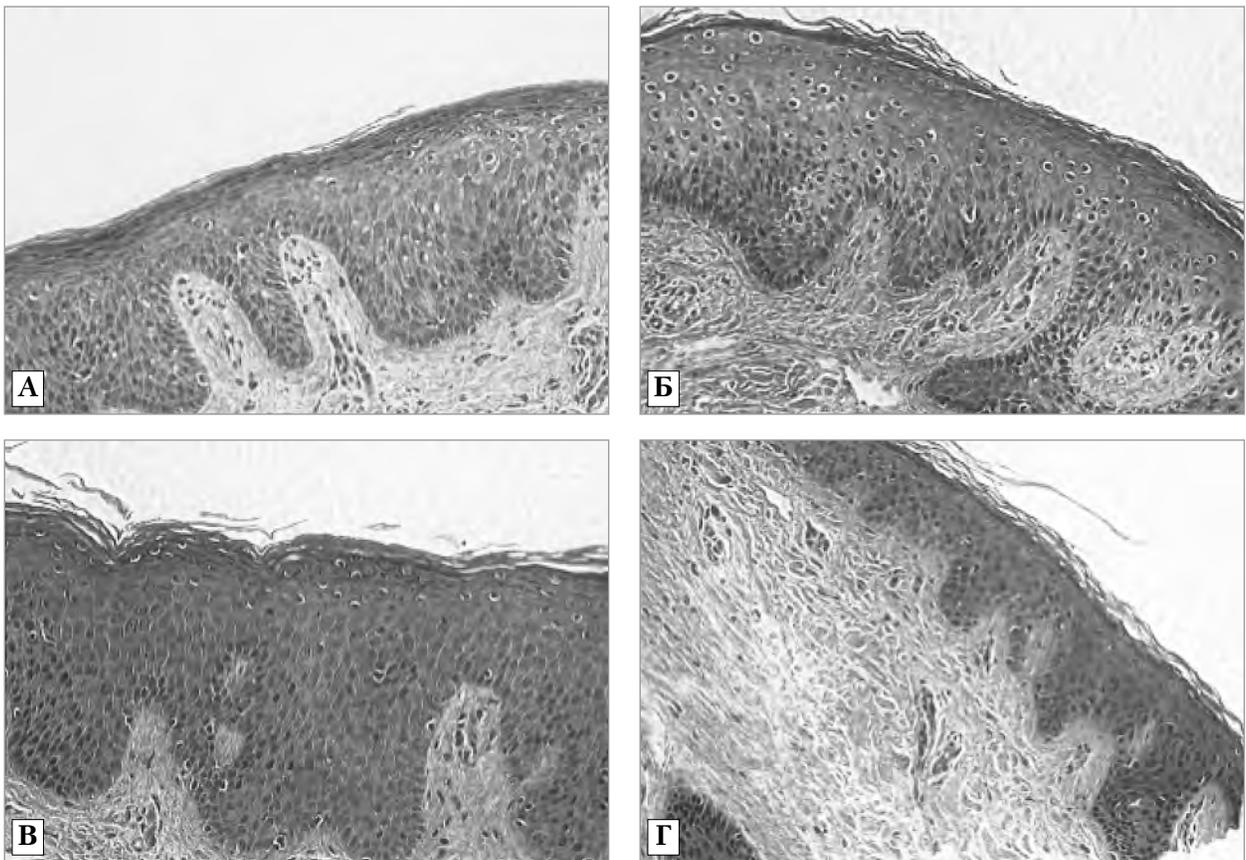


Рис. 6. Гістологічна картина шкіри волосистої частини голови до (А) та через 3 тижні (Б) застосування шампуню Head&Shoulders; до (В) та через 3 тижні (Г) використання плацебо. Зб. 20

Засоби Head&Shoulders на основі ZPT діють у кількох напрямках:

- є противіроковими засобами, що сповільнюють ріст *Malassezia globosa* на шкірі голови, таким чином, боротьба з лупою починається з першого миття голови;
- ефективно оптимізують стан шкіри голови та зменшують кількість лусочок, спричинених лупою;
- сприятливо впливають на волосся, після чого воно має щонайкращий вигляд;
- захищають волосся від руйнівного впливу навколишнього середовища;

- мають спеціально розроблені аромати, які створюють приємне середовище, що допомагає процесу лікування шкіри голови й волосся.

#### Висновок

Таким чином, засоби Head&Shoulders дають змогу досягти оптимального, клінічно доведеного результату за мінімальних витрат часу, потрібно для догляду за шкірою голови та волоссям. Це допомагає підтримувати шкіру в здоровому та естетично привабливому стані, забезпечувати фізіологічний та психологічний комфорт.

За матеріалами наукових видань  
підготував В.В. Короленко



В.А. Клименко<sup>1,2</sup>, Л.М. Адарюкова<sup>2</sup>,  
Е.В. Давиденко<sup>2</sup>, Т.С. Котовщикова<sup>2</sup>,  
А.А. Соколова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Харьковский областной детский  
аллергологический центр

## Базисная терапия при атопическом дерматите с применением жирного крема «Клобаза»

### Ключевые слова

Атопический дерматит, базисная терапия, «Клобаза».

Несмотря на то, что атопический дерматит (АД) известен уже более 400 лет (впервые описан Van Helment в 1607 году), дискуссии относительно механизмов его развития и методов лечения продолжают до настоящего времени. В 1984 году В. Wuthrich писал, что решение проблемы патогенеза АД напоминает басню о шести слепых индусах, ощупывающих слона, каждый из которых судил о слоне по той части тела, которой он касался. Последовательно в медицине преобладали различные теории патогенеза АД, и, следовательно, предлагались различные методы лечения. С 1930-х ведущую роль в патогенезе АД отводили нарушениям вегетативной нервной системы (Rost, Marchionini, 1932; Schnyder, Borelli, 1967; Wuthrich, 1989) [1, 2], широко использовали термин-синоним АД «нейродермит», и поэтому основой лечения были препараты, устраняющие дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной системы. С развитием иммунологии (1980-е годы) АД стали рассматривать как проявление «системной» атопии, и для лечения были предложены методы «системной» иммунологической коррекции [1, 3].

Без сомнения, все перечисленные механизмы есть в патогенезе АД, но основное значение в возникновении и поддержании воспаления сегодня придают коже и ассоциированной с ней лимфоидной ткани — SALT (skin associated lymphoid tissue) (J. Streilin, 1978) [7–9]. Доказано, что именно в коже при АД инициируется иммунный ответ путем распознавания антигена, его захвата, процессинга (предварительного расщепления).

С кожи воспалительные дендритные клетки мигрируют в региональные лимфоузлы, где происходит презентация антигена и активация продукции IgE, развитие системного иммунного ответа по пути атопии — Th<sub>2</sub> (J.M. Spergel, 2003) [9]. Таким образом, кожа не только отвечает за развитие дерматита, но и является «входными воротами» атопии. На активность и деятельность иммунокомпетентных клеток кожи значительно влияет «окружающая обстановка» — как в социуме. Клетки эпидермиса (эпителиоциты) в современной дерматологии рассматривают не как «молчащее большинство» (Н.А. Мануилова, 1973) [4], а как «основные действующие лица» местного воспаления. Именно эпителиоциты формируют микроокружение путем синтеза ряда цитокинов (фактора некроза опухолей α и β, интерлейкинов-1β, -8 и -10, фактора трансформации роста β), экспрессируют молекулы HLA-DR, участвующие в презентации антигена и определяют направленность иммунного ответа в коже [5, 6]. Поэтому основой лечения и профилактики при АД, согласно современным международным рекомендациям, является базисная наружная терапия, направленная на восстановление целостности эпидермиса, уменьшение сухости кожи и повышение ее барьерных свойств [1, 2, 6]. Базисную наружную терапию следует проводить в период как обострения, так и ремиссии. Без нее невозможно достичь прогресса в лечении АД, и препаратом выбора для увлажнения кожи, восстановления ее барьерных свойств является крем «Клобаза».

### Фармакологические свойства крема «Клобаза»

Клинический эффект крема «Клобаза» обусловлен его основными компонентами — ланолином, пчелиным воском и вазелином.

**Ланолин** — вещество, применяемое в косметологии в течение многих веков. Вначале было замечено, что у рабочих, занимавшихся стрижкой овец, кожа рук долгое время сохраняет свою молодость — остается мягкой, эластичной. В дальнейшем стало понятно, что «целebные свойства» овечьей шерсти на кожу обусловлены действием животного жира — ланолина, что и дало ему соответствующее название. В переводе с латыни «lana» — шерсть и «oleum» — масло. Ланолин компании «Медилан», который используют в креме «Клобаза», близок по составу к кожному салу человека, поэтому эффективно восстанавливает естественный баланс кожи и способен проникать глубоко в ее нижние слои. Он также является увлажняющим средством — способен удерживать в 1,8–2 раза больше воды, чем весит сам. Уже на протяжении 1 часа после нанесения крема «Клобаза» рельефность кожи сглаживается на 30 %. Ланолин сохраняет свои свойства в широком диапазоне температур (может долго храниться в любом температурном режиме), а температура его плавления составляет 36–42 °С — именно такая температура на коже в очаге воспаления. О высокой безопасности ланолина свидетельствует тот факт, что он разрешен для применения и у новорожденных, и на сосках у кормящей женщины как ранозаживляющее средство. Ланолин компании «Медилан» — единственный ланолин в Украине, который специально разработан для медицинских целей с уникальной технологией очистки.

**Пчелиный воск** как лекарственное средство используют с древних времен — первое упоминание о его применении содержится в папирусе Эберса (1700 год до н. э.). Гиппократ рекомендовал накладывать теплый пчелиный воск на шею при ангине. С древности до наших дней воск используют для лечения ран и кожных заболеваний. Воск представляет собой смесь многих химических соединений, основными из которых являются сложные эфиры (70–74 %), свободные жирные кислоты (13–15 %), углеводороды (12–15 %), минеральные вещества. В 100 г воска содержится около 4 г провитамина А, в то время как в 100 г моркови — всего 0,01 г. Пчелиный воск обладает смягчающими и противовоспалительными свойствами. Он также является натуральным скрабом — деликатно отшелушивает омертвевшие клетки кожи, очищая поры и устраняя загрязнение. Воск является природным структурообразующим компонентом в составе кремов и мазей.

**Вазелин** — гелеобразная масса без запаха и вкуса. Вазелин открыл в 1859 году английский химик Роберт Август Чизброу. Он описал чудодейственную ранозаживляющую способность вазелина. Ученый проводил все эксперименты на себе — он наносил вазелин на свою кожу при порезах и ожогах и наблюдал за их заживлением. Со второй половины XIX века началась так называемая эра вазелина: его применяли как бальзам для губ, основу для косметических средств, внутрь в качестве слабительного, арктические исследователи брали его с собой на Северный полюс, чтобы предотвратить появление трещин на коже и для защиты металла от коррозии. В 1950-е годы вазелин входил даже в состав жевательной резинки. И сегодня его продолжают применять в медицине как отдельный лекарственный препарат и в составе многих кремов.

«Клобаза» не содержит ароматизаторов, красителей и синтетических консервантов, что также свидетельствует о безопасности препарата и возможности применения в любом возрасте.

Таким образом, все активные компоненты жирного крема «Клобаза» — это вещества, издавна применяемые в народной медицине: пчелиный воск — почти 4 тысячи лет (!), ланолин — веками, вазелин — 150 лет. Эти вещества прошли проверку временем — самым требовательным, честным и справедливым экзаменатором. Но что же нового в «Клобазе»?

Новизна жирного крема «Клобаза» состоит в высокотехнологичном процессе его производства и контроле за качеством. Крем «Клобаза» выпускает ведущий фармацевтический завод Польши Jelfa (г. Еления Гура). Доказательством высокого уровня производства является наличие у предприятия сертификата GMP, а также его расположение на территории особой охранной зоны окрестностей Теплице.

### Материалы и методы

На базе Харьковского детского аллергологического центра был апробирован жирный крем «Клобаза». Под наблюдением находились 20 детей в возрасте 3–18 лет, страдающих АД. Диагноз верифицировали в соответствии с критериями Hanifin, Rajka (1980). Для апробации крема «Клобаза» были отобраны дети с эритематозно-сквамозной (11 человек), эритематозно-сквамозной с лихенификацией (6) и лихеноидной (3) формами АД. Все дети поступили в стационар в период обострения АД; у 16 пациентов отмечено обострение средней тяжести, у 4 — тяжелое. Значение индекса SCORAD составило от 28 до 92 (в среднем  $59,5 \pm 15,7$ ) балла). Все дети получали терапию в соответствии с протоколом лечения

АД (приказ Минздрава Украины № 767 от 27.12.2005). Базисную терапию проводили кремом «Клобаз» — «по потребности». Эффективность терапии оценивали через 10 дней. Учитывали динамику индекса SCORAD как интегрального показателя тяжести обострения АД, а также сухость кожи, непереносимость препарата, субъективные ощущения больного.

### Результаты и обсуждение

Через 10 дней у всех детей была достигнута положительная динамика в течении дерматита — индекс SCORAD составил от 18 до 36 (в среднем  $28,5 \pm 12,6$  балла). Сухость кожи уменьшилась с  $(2,4 \pm 0,9)$  до  $(0,9 \pm 0,7)$  балла (оценка по шкале SCORAD). Для ликвидации сухости кожи 14 детям наносили препарат 2 раза/сут, у 6 пациентов кратность применения «Клобазы» составила 3—4 раза/сут. Необходимо отметить, что по своим свойствам крем «Клобаз» больше напоминает мазь, то есть в нем высокое процентное содержа-

ние жиров (по типу «вода в масле»), что позволяет достичь длительного увлажняющего и защитного эффекта. Не отмечено ни одного случая непереносимости препарата. При опросе детей и их родителей о субъективных ощущениях во время применения крема «Клобаз» большинство пациентов (16 человек — 80 %) положительно оценили результаты лечения. Среди достоинств препарата — невысокая цена, что делает его доступным для большинства больных, особенно с учетом необходимости длительного и частого применения.

### Выводы

Изучение состава жирного крема «Клобаз» и апробация препарата при лечении атопического дерматита у детей позволяет сделать вывод о его высокой эффективности, безопасности и рекомендовать жирный крем «Клобаз» в качестве базисного средства при лечении и профилактике АД.

### Список литературы

1. Аряев М.Л., Клименко В.А., Кожем'яка А.І., Фьоклін В.О. Атопічний дерматит у дітей.— К., 2006.— 88 с.
2. Кожем'яка А.І., Клименко В.А., Кандиба В.П. та ін. Атопічний дерматит у практиці лікаря-педіатра та алерголога // Алергія у дитини.— 2010.— № 1 (8).— С. 10—16.
3. Коростовцев Д.С. К вопросу о диагнозе «атопический дерматит» и методологических проблемах его изучения // Педиатрия.— 2003.— № 6.— С. 109—110.
4. Мануилова Н.А. Гистология с основами эмбриологии: Учеб. для биол. фак. пед. ин-тов.— 5-е изд.— М.: Просвещение, 1973.— 286 с.
5. Atopic eczema in children. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years.— National Collaborating Centre for Women's and Children's Health — Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence.— RCOG Press, 2007.— 196 p.
6. Atopic Dermatitis / Ed. by T. Bieber, D.Y. Leung.— New York, NY: Marcel Dekker Inc, 2002.
7. Novak N., Bieber T. The skin as a target for allergic diseases // Allergy.— 2000.— Vol. 55.— P. 103—107.
8. Novak N., Bieber T., Leung D.Y.M. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 2003 — Vol. 112, N 6 — P. 128—139.
9. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march // J. Allergy Clin. Immunol.— 2003.— Vol. 112 (suppl. 6).— P. 118—127.

В.А. Клименко, Л.М. Адарюкова, О.В. Давиденко, Т.С. Котовщикова, А.О. Соколова

## Базисна терапія при атопічному дерматиті із застосуванням жирного крему «Клобаз»

У статті описано переваги застосування крему «Клобаз» при атопічному дерматиті та власний досвід його призначення пацієнтам.

V.A. Klymenko, L.M. Adarjukova, E.V. Davidenko, T.S. Kotovshchikova, A.A. Sokolova

## Basic therapy of atopic dermatitis by application of fat cream Klobaza

In the article advantages of application of cream Klobaza at atopic dermatitis and own experience of its application to patients are described.



И.В. Лискина, Н.Н. Деркач, С.Д. Кузовкова

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

# Сравнительное клинико-морфологическое исследование влияния на кожу двух препаратов на основе гиалуроновой кислоты

## Ключевые слова

Старение кожи, дерма, гиалуроновая кислота, натрия сукцинат.

Старение кожи и ее возрастные изменения связаны со старением всего организма в целом. Понятие «старение кожи» включает два различных явления: истинное старение — универсальное, возможно, неизбежное, генетически запрограммированное изменение, связанное только со временем; и фотостарение — результат хронического, обычного облучения солнцем, которое не является универсальным и которое возможно частично регулировать [1—3, 6, 9]. В зарубежной литературе приняты термины «внутренние и внешние процессы старения», к внешним дополнительно относят влияние вредных привычек (курение, употребление алкоголя), характер питания [6, 9]. С возрастом прогрессивное уменьшение содержания основных половых гормонов в плазме крови естественно приводит к снижению скорости деления клеток базального слоя эпидермиса, и тем самым — к нарушению равновесия процессов, связанных с формированием эпидермиса. Наиболее существенные негативные трансформации, связанные со временем, происходят в собственно дерме.

Сегодня известны следующие основные патогенетические механизмы старения кожи, затрагивающие преимущественно слой дермы [1, 6, 9]:

1. **Нарушение оптимального водного баланса** в результате уменьшения количества гиалуроновой кислоты (ГК) в коже и, соответственно, уменьшения ее способности удерживать воду.

Доказано, что снижение содержания количества воды в коже приводит к потере упругости и

появлению морщин. Водный баланс кожи обеспечивается двумя противоположно направленными пассивными физиологическими процессами: диффузией воды в дерму сквозь стенки сосудов и выпариванием ее сквозь роговой слой. В физиологическом состоянии кожи процесс удержания воды имеет огромное значение, причем ведущая роль принадлежит именно гиалуроновой кислоте. С возрастом содержание гиалуроновой кислоты стремительно уменьшается.

2. **Угнетение ряда метаболических процессов в коже** — клеточного дыхания, производства энергии (АТФ), ионного транспорта, а также синтеза основных структурных белков кожи — коллагена и эластина. Это приводит к нарушению восстановительных процессов в коже и ускоренному ее старению.

3. **Накопление свободных радикалов** в межклеточном веществе, которые повреждают клеточные мембраны и ДНК клеток, что приводит к повреждению и гибели последних, разрушению коллагеновых и эластиновых волокон, нарушению микроциркуляции как следствия собственно повреждения клеточных структур капиллярной сети, так и нарушенного транскапиллярного обмена веществ. Это приводит к ухудшению цвета лица и текстуры кожи, вызывает преждевременное старение.

В лечебной косметологии для уменьшения и/или устранения явлений старения кожи уже длительное время используют натуральные вещества, которые благодаря физико-химическому составу способны стимулировать восстанов-

ление гидратации кожи. Такими веществами являются препараты на основе ГК.

Метод восстановления и оптимизации качественных характеристик кожи, в частности межклеточного матрикса, путем проведения интрадермальных инъекций препаратов гиалуроновой кислоты известен в медицине уже около двадцати лет [2, 3, 5]. Сегодня препараты ГК стали базовыми в области эстетической медицины и основными терапевтическими средствами для омоложения кожи. Основной целью введения ГК в кожу является пополнение гидратационного резерва тканей, воссоздание в ней естественных условий для функционирования клеток и, таким образом, активации механизма ауторегуляции синтеза эндогенной нативной гиалуроновой кислоты и других компонентов внеклеточного матрикса дермы. При введении ГК в кожу происходит восстановление межклеточного вещества и таких его свойств, которые обеспечивают пластичность и тургор тканей, водного баланса в тканях, связывание и выведение токсинов и шлаков, обеспечение рецептор-опосредованной стимуляции клеток кожи, в том числе фибробластов, повышение эндогенного синтеза молекул ГК. В итоге запускается механизм ауторегуляции по принципу обратной связи: стимуляция дифференцировки мезенхимальных клеток в фибробласты фиброцитами, опосредованная стимуляция коллагено- и эластиногенеза, стимуляция ангиогенеза. Таким образом, ГК позволяет физиологическим путем максимально восстановить и простимулировать структуры кожи, длительное время подвергавшихся повреждающему воздействию вредных факторов на фоне постоянных процессов естественного (генетически запрограммированного) старения [2, 4].

Кроме того, существенное снижение естественного содержания в организме количества и качества ГК с возрастом подтверждает необходимость применения препаратов гиалуроновой кислоты для замещения и восполнения утраченных физико-биохимических свойств кожи [7]. Возможности использования ГК в дерматологии связаны с ее ролью в регуляции состояния внеклеточного основного вещества. Допускается, что это воздействие распространяется не только на дерму, но и на регуляцию процессов кератинизации [2, 3].

Как уже отмечалось, наряду с нарушением оптимального водного баланса большое значение в активизации процессов старения кожи имеют накопление свободных радикалов и угнетение ряда метаболических процессов, приводящих к гипосинтезу коллагена и эластина. Однако применение только ГК «в чистом виде» не может

повлиять на все многообразие существующих механизмов старения.

Поиск препаратов, воздействующих на все три основных механизма старения кожи, в последние годы способствовал росту исследований эффективности комбинированных препаратов гиалуроновой кислоты с естественными метаболитами. Поскольку одним из лучших корректоров энергетического обмена из всех биохимических составных цикла Кребса является натрия сукцинат, вполне логично, что первым комбинированным препаратом для эстетической медицины предложен Hualual («Гиалуаль»). В его основе лежит уникальная формула сочетания гиалуроновой кислоты с натрия сукцинатом (натриевая соль янтарной кислоты), благодаря чему становится возможным объективное воздействие на все основные патогенетические механизмы старения кожи и достигается мощный комплексный anti-age эффект [3, 5].

- Гиалуроновая кислота устраняет обезвоживание кожи за счет пополнения дефицита воды в тканях, а также стимулирует пролиферацию фибробластов, таким образом усиливая эндогенный синтез ГК. Это приводит к поддержке нормального уровня увлажнения кожи, нормализации ее тургора.

- Натрия сукцинат обеспечивает выраженные восстановительный и антиоксидантный эффекты, активно блокирует свободные радикалы, положительно влияет на метаболические процессы в коже — усиливает клеточное дыхание, нормализует ионный транспорт, белковый синтез, значительно стимулирует энергопродукцию (АТФ). Комплекс активированных физиологических механизмов определяет высокую эффективность этого вещества в восстановлении клеток, повышении упругости и эластичности кожи, ее тургора, улучшении цвета и текстуры лица, устранении признаков старения, усталости. Конечным результатом использования этого продукта является реализация комплексного высокоэффективного подхода к омоложению и замедлению процессов старения кожи [3].

Цель работы — объективно оценить эффекты воздействия препаратов ГК с натрия сукцинатом и без него путем сравнительного изучения морфологических изменений в биоптатах кожи в результате проведения лечебного курса каждым из препаратов.

### Материалы и методы

В исследование было включено 5 пациенток женского пола в возрасте 28—50 лет. Все они дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Были изучены биоптаты исходного состояния кожи всех пациенток, без воздействия препаратов, а также биоптаты после курса инъекций монокомпонентного препарата ГК и препарата ГК с натрия сукцинатом.

В исследовании были использованы два инъекционных препарата:

- препарат ГК с натрия сукцинатом;
- монокомпонентный препарат ГК (зарубежный аналог).

Экспериментальная часть лечения заключалась во введении пациентам указанных препаратов в области внутренней поверхности плеча на разных руках, оба их вводили одновременно. Для исключения появления возможных артефактов, вызванных длительной регулярной травматизацией кожи, места экспериментального введения препаратов меняли (смещали по кругу). Кроме того, фотографировали проблемные зоны кожи до и после лечения.

Каждый препарат вводили на разных руках в участок кожи площадью  $70 \times 70$  мм в области внутренней поверхности плеча. Оба препарата вводили в виде инъекций в одинаковой дозировке — 0,5 мл, с применением папульной техники. Частота — 1 введение в 2 нед, всего 5 инъекций (процедур) каждого из препаратов.

После окончания курса воздействия препаратами ГК с натрия сукцинатом и без него была выполнена биопсия кожи в зонах непосредственного воздействия. Время забора биопсии — через 10 дней после окончания курса лечения — последней инъекции (для дополнительного исключения последствий микротравматизации и проявления стойкого эффекта каждого препарата). С целью контроля фонового состояния кожи у каждой из этих женщин была выполнена биопсия кожи в области внутренней поверхности плеча, отступив на 50–70 мм от области эксперимента. Площадь каждого биопсийного кусочка кожи составляла примерно  $5 \times 3$  мм.

Полученный гистологический материал был подвергнут стандартной фиксации в 10 % растворе формалина и последующей стандартной проводке в спиртовых растворах восходящей концентрации с заключением обезвоженных кусочков в парафиновые блоки.

Полученные препараты окрашены двумя следующими методами:

- традиционная окраска гематоксилин-эозином (для исследования общей структуры тканей);
- окраска по ван Гизону (для изучения состояния волокон соединительной ткани);

Полученные гистологические препараты изучали методом световой микроскопии на микро-

скопе Olympus BX51, микрофото получены с помощью фотокамеры Olympus SP-500 UZ.

Гистологические срезы каждой пациентки, окрашенные разными методами, описывали и анализировали в комплексе.

Эффективность воздействия каждого из лечебных препаратов на структуры кожи анализировали с учетом следующих показателей: общая структурированность дермы; структура и размеры коллагеновых волокон, эластических волокон, состояние придатков кожи (волос, потовых и сальных желез), кровеносных сосудов дермы, характеристика основного вещества.

Дополнительно учитывали некоторые клинические характеристики: субъективные ощущения пациенток, косметический эффект при внешнем осмотре, а также скорость заживления дефекта кожи после биопсии.

## Результаты и обсуждение

Вначале проводили макроскопическую оценку состояния кожи в области инъекций препаратов до курса лечения и после.

Исходно у пациенток не было видимых признаков старения: сниженный тургор, дряблость, сухость кожи, участки повышенного шелушения, пигментные пятна; «сеть» мелких морщинок, более глубокие мимические морщины. Непосредственно в зонах эксперимента отмечали пониженный тургор, дряблость, сухость.

После завершения курса инъекций монокомпонентного препарата ГК в области введений отмечено увеличение упругости и эластичности кожи.

В области инъекций препарата ГК с натрия сукцинатом наблюдали общее более выраженное улучшение внешнего вида кожи вследствие также повышения ее тургора и эластичности, исчезновения сухости и улучшения цвета. Визуальные позитивные результаты применения препарата ГК с натрия сукцинатом больше были выражены у пациенток старшего возраста.

Кроме того, отмечено ускоренное заживление дефекта кожи в зоне забора биопсии после применения препарата ГК с натрия сукцинатом у всех 5 пациенток по сравнению с аналогичной зоной биопсий «до воздействия». При сравнении темпов заживления дефектов кожи в результате биопсий после воздействия препаратов ГК с натрия сукцинатом и без него отмечено более выраженное ускорение заживления в месте применения препарата ГК с натрия сукцинатом у 4 пациенток.

Нежелательных (аллергических) реакций в процессе применения как монокомпонентного препарата ГК, так и препарата ГК с натрия сукцинатом ни у кого из участниц исследования не наблюдали.

Структура эпидермиса практически не изменялась при сравнительной оценке до лечения и после введения препаратов. В качестве отдельного замечания можно отметить, что клеточный состав и строение эпидермального слоя кожи в наибольшей степени были обусловлены возрастом пациенток. Кроме того, в ходе выполнения гистологических срезов в некоторых случаях отмечали частичное слущивание поверхностного слоя (эпидермиса) или его утрату, что наиболее вероятно, можно объяснить техническими проблемами гистологической проводки или хирургическими сложностями получения адекватных биоптатов кожи во всех случаях.

Состояние придатков кожи (волос, потовых и сальных желез) также не продемонстрировало существенных изменений в результате курсов инъекций обоих препаратов ГК.

В ходе предварительной оценки влияния обоих препаратов на состояние кожи в полученных биоптатах было выяснено, что основной эффект наблюдается в дерме, причем применение как монокомпонентного препарата ГК, так и препарата ГК с натрия сукцинатом оказало сходное по характеру влияние на структуру дермы у участников исследования.

С целью объективизации и количественной оценки гистологической картины влияния курса обоих препаратов на состояние дермы была разработана специальная балльная схема, включающая основные исследуемые морфологические признаки по аналогии со схемами, используемыми в гистопатологии при полуколичественном анализе [8].

#### **Схема для гистологической балльной оценки некоторых признаков состояния дермы**

##### *Структурированность поверхностного и глубокого слоев дермы*

Структурированность поверхностного слоя:

1 — слабая, преобладают рыхловолокнистые, миксоматозные структуры;

2 — умеренная, с незначительными, диффузно представленными рыхловолокнистыми включениями;

3 — отчетливая структурированность, без миксоматозных изменений.

##### *Структурированность глубокого слоя:*

1 — слабая, преобладают рыхловолокнистые, миксоматозные структуры;

2 — умеренная, с незначительными, диффузно представленными рыхловолокнистыми включениями;

3 — отчетливая структурированность, без миксоматозных изменений.

##### *Состояние и относительное количество коллагеновых волокон:*

1 — слабо представлены, волокна относительно тонкие в диаметре;

2 — хорошо развиты по толщине, количественно преобладают в срезах;

3 — выраженное развитие, с явлениями функциональной гипертрофии части волокон, образуют четкие структуры.

##### *Состояние и относительное количество эластических волокон:*

1 — практически не представлены;

2 — в дерме определяются единичные, отдельно расположенные, волокна.

##### *Состояние и выраженность элементов капиллярного русла:*

1 — структуры капилляров практически не представлены;

2 — умеренное количество молодых капилляров.

##### *Состояние основного вещества (по относительным признакам)\*:*

0 — сниженный, уменьшенный объем;

1 — умеренный объем;

2 — увеличенный объем.

Анализ количества и представленности в биоптатах коллагеновых, эластических волокон, а также гладкомышечных структур был выполнен по срезам, окрашенным по ван Гизону.

Согласно предложенной схеме выполнена количественная оценка каждого наблюдения отдельно по эффекту действия каждого из препаратов. Результаты представлены в таблице.

Полученные результаты, как по каждому отдельному случаю, так и в совокупности, с учетом времени исследования, демонстрируют отчетливые количественные различия в общей оценке состояния дермы до лечения и после курса терапии: и традиционным монокомпонентным препаратом ГК, и новым препаратом ГК с натрия сукцинатом. Согласно полученным данным, диапазон отдельных сумм гистологической оценки состояния дермы до лечения составил 4–8 бал-

\* Об объеме основного вещества судили по совокупности оптически свободных промежутков дермы между окрашенными структурами (волокнами) соединительной ткани при одном и том же микроскопическом увеличении.

Таблиця. **Результаты суммарной оценки состояния дермы согласно предложенной схеме гистологических изменений**

Показатель	Общее состояние дермы отдельных случаев, сумма баллов					Общая сумма баллов
	1	2	3	4	5	
До лечения	4	6	7	8	7	32
После курса введений препарата ГК	8	11	8	9	8	44
После курса введений препарата ГК с сукцинатом натрия	11	13	12	11	12	59

лов, после курса введения монокомпонентного препарата ГК — 8–11 баллов и соответственно после курса введения препарата ГК с натрия сукцинатом — 11–13 баллов.

Предложенный подход дал также возможность объективизировать оценку раздельного эффекта на структуры дермы каждого из препаратов, а также количественно сопоставить и сравнить уровни эффективности используемых препаратов.

Монокомпонентный препарат ГК, по результатам исследования, вызывает общее умеренное увеличение структурированности дермы, преимущественно в результате умеренного разрастания и пространственной организации коллагеновых волокон, очевидной пролиферации со стороны эластических волокон не обнаружено (рис. 1). Не отмечено достоверного исчезновения участков с рыхлыми структурами соединительной ткани в дерме. В единичном случае отмечено появление вновь образованных капилляров после курса введения этого препарата. Умеренный положительный эффект нашел отражение в раздельной и общей суммарной оценке состояния дермы после его применения: конечный диапазон сумм составил 8–11 баллов по сравнению с исходным уровнем в 4–8 баллов, а по общей сумме — 44 балла по сравнению с 32. Тем не менее, как показывает балльная

оценка, существует определенная зона «перекрытия» в оценке эффекта воздействия монокомпонентного препарата ГК с исходной оценкой состояния кожи до лечения по отдельным случаям, что, собственно, свидетельствует об отсутствии его статистически достоверного выраженного эффекта.

Препарат ГК с натрия сукцинатом, согласно полученным результатам, способствует существенному росту общей структурированности дермы — в результате как умеренного или выраженного разрастания и пространственной организации коллагеновых волокон, отчасти их функциональной гипертрофии, так и явлений умеренной пролиферации эластических волокон в составе дермы. После курса введения препарата в дерме практически не выявляли участков разрыхления и/или некробиоза. Отмечены умеренные явления ангиогенеза — формирования молодых капилляров в дерме (рис. 2). Выраженный положительный эффект этого препарата нашел отражение и в раздельной суммарной оценке состояния дермы после его применения: конечный диапазон сумм составил 11–13 баллов по сравнению с исходным уровнем в 4–8 баллов, а общие суммы равнялись соответственно 59 и 32 баллам, что свидетельствует о статистически значимом эффекте. Кроме того, отмечен более

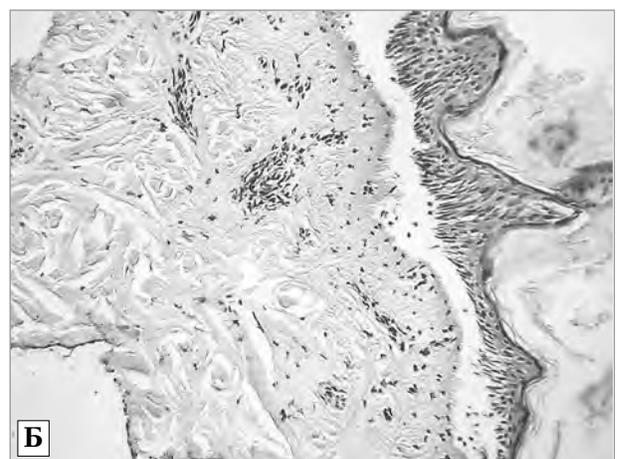
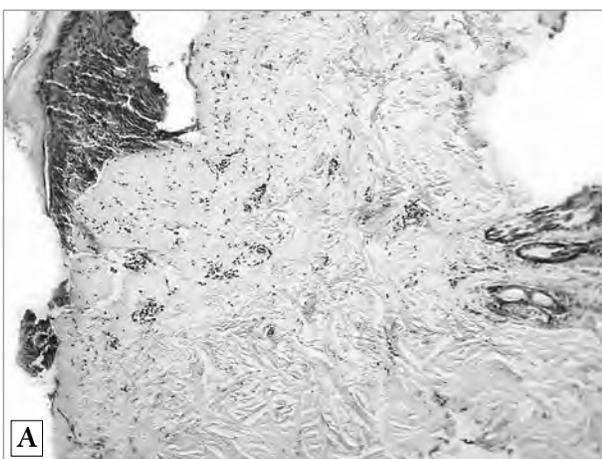


Рис. 1. Биоптат кожи до начала лечения (А) и после курса инъекций препарата ГК без сукцината натрия (Б) Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200

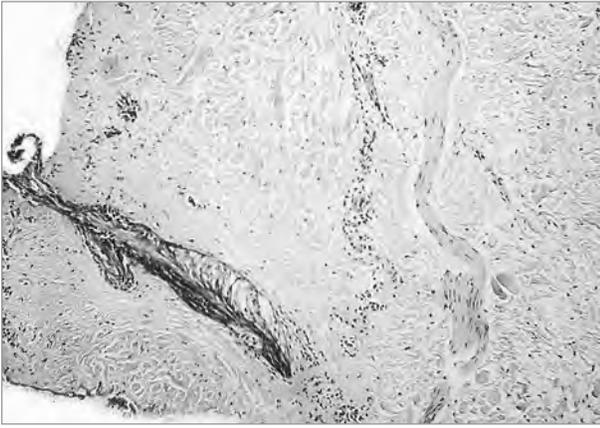


Рис. 2. Биоптат кожи после курса инъекций препарата ГК с сукцинатом натрия  
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200

высокий суммарный эффект препарата ГК с натрия сукцинатом в сравнении с монокомпонентным препаратом ГК на структуры дермы: 59 и 44 балла соответственно.

### Выводы

Положительный макроскопический эффект на состояние кожи, или косметический эффект,

наблюдается в результате инъекционного курса как монокомпонентного препарата ГК, так и препарата ГК с натрия сукцинатом и проявляется, главным образом, в повышении упругости и эластичности кожи. В области инъекций препарата ГК с натрия сукцинатом отмечено общее более выраженное улучшение внешнего вида кожи вследствие как значительного повышения упругости и эластичности кожи, так и исчезновения сухости и шелушения, улучшения цвета.

Исследование показало, что препарат ГК с натрия сукцинатом оказывает более заметный положительный эффект в сравнении с монокомпонентным препаратом ГК. У всех без исключения пациентов полуколичественный гистологический анализ биоптатов кожи подтвердил более активное влияние препарата ГК с натрия сукцинатом на структуры дермы и капиллярную сеть кожи (выявлен эффект редермализации).

Препарат ГК с натрия сукцинатом имеет в целом высокую эффективность и может быть рекомендован широкому кругу пациентов благодаря универсальному действию на кожу и ее структуры.

### Список литературы

1. Калюжная Л.Д., Дзюба В.Е. Старение кожи: патогенетические, клинические и лечебные аспекты // Укр. мед. часопис.— 2002.— № 2 (28).— С. 68–72.
2. Калюжна Л.Д., Шармазан С.І. Гіалуронова та янтарна кислоти проти старіння шкіри // Нувель Естетік.— 2009.— № 5 (57).— С. 42–43.
3. Калюжная Л.Д., Шармазан С.І., Моисеева Е.В., Бондаренко И.Н. Место гиалуроновой кислоты в проблеме старения кожи // Естетична медицина.— 2009.— № 4 (10).— С. 58–60.
4. Коркунда С.В., Григорьева Т.Г. Патогенетические аспекты медикаментозного обеспечения в пластической хирургии // Харківська хірургічна школа.— 2010.— № 1 (39).— С. 37–41.
5. Линник Л.П., Деркач Н.Н. Новые подходы к созданию инъекционных средств для редермализации и эффективность применения препарата Hyalual (Гиалуаль) // Пластична та реконструктивна хірургія.— 2010.— № 1 (XIV).— С. 37–44.
6. Baumann L. Skin ageing and its treatment // J. Pathol.— 2007.— Vol. 211.— P. 241–251.
7. Dangoisse C. Dermo-cosmetics and prevention of skin aging // Rev. Med. Brux.— 2004.— Vol. 25, N 4.— A 365–370.
8. Krenn V., Morawietz L., Burmester G.-R. et al. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis // Histopathology.— 2006.— Vol. 49.— P. 358–364.
9. Puizina-Ivic N. Skin aging // Acta Dermatoven. APA.— 2008.— Vol. 17, N 2.— P. 47–54.

І.В. Ліскіна, Н.М. Деркач, С.Д. Кузовкова

## Порівняльне клініко-морфологічне дослідження впливу на шкіру двох препаратів на основі гіалуронової кислоти

Стаття присвячена дослідженню впливу на шкіру двох ін'єкційних препаратів гіалуронової кислоти з натрію сукцинатом та без нього. Наведено опис макроскопічних змін шкіри та морфологічних показників, які суттєво змінювалися після курсу ін'єкцій зазначених препаратів, виконано кількісний аналіз таких змін. Вплив кожного із застосованих препаратів вивчено окремо та в порівнянні. З'ясовано, що основні позитивні зміни спостерігалися саме в дермі у разі використання обох препаратів, але виразніший характер мали в пацієнтів, яким було призначено препарат ГК з натрію сукцинатом.

I.V. Liskina, N.H. Derkach, S.D. Kuzovkova

## Comparative clinical and morphological investigation of influence on skin of two remedies on the base of hyaluronic acid

The article is devoted to investigation of influence on skin of two injective remedies of hyaluronic acid with and without sodium succinate. The description of macroscopic changes of the skin and morphological parameters, which essentially changed after course of injections of the indicated remedies and quantification of this changes are showed. The influence each of used remedy was studied separately and in comparing. It's was established that the main positive changes were observed in dermis due to usage of both remedies, but more apparent character its have using hyaluronic acid with sodium succinate.



В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн, В.В. Горбунцов,  
К.В. Семенуха, Д.Г. Башмаков

Днепропетровская государственная  
медицинская академия

## Особенности терапии осложненных форм онихомикозов у больных с ВИЧ-инфекцией и другой сопутствующей патологией

### Ключевые слова

Онихомикозы, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, лечение онихомикозов.

По данным ВОЗ, каждый пятый житель Земли инфицирован грибами, и количество больных ежегодно увеличивается. В Украине эта цифра составляет от 20 до 70 % [6, 13, 17]. К социальным причинам роста заболеваемости относят возникновение очагов инфекции из-за недостаточной санитарно-просветительной работы, расширения услуг населению в виде бассейнов, саун, косметологических кабинетов. Есть определенные проблемы с лечением грибковых инфекций у населения социально неблагополучных слоев. Медицинские проблемы включают снижение показателей иммунитета, использование инвазивных методов диагностики, рост заболеваемости микозами у больных сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, с ВИЧ-инфекцией [5, 9, 18]. Способствуют росту грибковых инфекций и фармакологические причины: широкое, и зачастую бесконтрольное, применение цитостатиков, антиметаболитов, кортикостероидных гормональных препаратов, иммуносупрессивных средств при трансплантации, длительный пероральный прием антибиотиков широкого спектра действия [8, 15].

Несмотря на внедрение современных антимикотических средств для лечения микозов отмечаются недостаточная терапевтическая эффективность, токсичность, побочные эффекты.

Одной из неблагоприятных сторон грибковой инфекции является индуцирование ими аллергических заболеваний, связанных с микогеной сенсibilизацией, а также осложнение течения хронических дерматозов, негативное влияние на иммунный статус [10, 16].

Сегодня одной из важнейших проблем медицинской микологии является онихомикоз. К сожалению, отношение как врачей, так и пациентов к этому заболеванию не всегда однозначное. Многие люди считают онихомикоз несущественным заболеванием, пациенты не обращаются к специалистам за медицинской помощью. В то же время онихомикоз является очагом хронической грибковой инфекции, вследствие чего негативно влияет на иммунный статус организма, инфицируя кожу, ногтевые пластинки, волосы, слизистую пищеварительного канала, глаз, полости рта и ЦНС [11, 19].

Таким образом, проблема микозов, особенно онихомикозов, вынуждает медиков и фармацевтов всего мира концентрировать усилия для ее решения [12, 14].

Следует учитывать характер поражения ногтей. При этом необходимо обращать внимание при обследовании на цвет, прозрачность, толщину ногтевых пластинок, характер их поверхности, прочность и целостность (длина, форма свободного края, наличие трещин, связь с окружающими структурами). Из дисхромий чаще всего выявляет лейконихию (белый ноготь). Часто дисхромиию вызывает онихолизис (отделение ногтя от ложа). Изредка ноготь бывает желтым, черным, зеленоватым или бурым. Встречаются такие патологии, как истончение ногтя (гапалонихия), ноготь вогнут в виде ложки (койлонихия), утолщение ногтя (пахонихия) вплоть до онихогрифоза. Подногтевой гиперкератоз — видимое утолщение ногтя. На ногтях образуются продольные борозды и гре-

бешки, ямки, линии Бо, ониходексис — глубокие продольные борозды с расщеплением ногтя. Онихомадезис — отпадание всей ногтевой пластинки, птеригиум — разрастание эпонихия с переходом на ногтевое ложе, онихошизия — расщепление пластинки на слои, паронихия — воспаление ногтевого валика.

Около 50 видов грибов могут вызывать инфекции ногтевых пластинок как единственный возбудитель, однако нередко бывает и микст-инфекция. Наиболее частые возбудители онихомикозов — дерматомицеты (*T. rubrum* и *T. mentagrophytes*), которые составляют более 90 %, и только 3 % — остальные дерматомицеты (*E. floccosum*, *M. canis*, *T. violareum*, *T. tonsurans*). Доля *Candida* — 5–10 %, плесневых грибов (прежде всего *Scopulariopsis brevicaulis*, имеющий кератолитические ферменты) — до 3 %.

Выделяют три клинические формы онихомикозов, предложенные N. Zaias в 1972 году: дистально-латеральная подногтевая, поверхностная белая, проксимальная подногтевая.

В зависимости от возбудителя выделяют клинико-эпидемиологические признаки онихомикоза. Так, при поражении *T. rubrum* (рубромикоз) развивается обычно дистально-латеральная подногтевая форма с выраженным гиперкератозом, вовлечением нескольких ногтей, чаще на стопах, реже на одной руке. Кроме этого, наблюдаются умеренные проявления дерматомикоза стоп сквамозного сухого типа. Источник инфекции часто находится в семье больного.

При поражении ногтей *T. mentagrophytes* обычно определяют поверхностную белую форму, поражен I, реже V палец стопы, ногти на кистях в норме. Отмечается межпальцевый микоз стоп, заражение чаще происходит в душевых, бассейнах, спортзалах.

При инфицировании ногтя *C. albicans* отмечается обычно проксимальная подногтевая форма, паронихия, кожаца ногтя утрачена, с волнообразным течением процесса, преимущественно на кистях (чаще правой) у женщин.

Особенность плесневого онихомикоза заключается в том, что заболевание чаще развивается у пациентов с измененными ногтевыми пластинками. Начинается заболевание с изменения цвета ногтя (от бело-желтого, лимонного, желто-зеленого до черного), часто одиночного, на стопах, без вовлечения кожи.

Поражение протекает по нормотрофическому или гипертрофическому типу, отмечается подногтевой гиперкератоз, вплоть до онихогрифоза. Встречается тотальная или дистально-латеральная форма, иногда с поражением околоногтевых валиков.

Для внедрения гриба в кожу и ногти и развития онихомикоза имеет значение патогенность и вирулентность возбудителя (место его обитания, микроскопические и культуральные особенности, биохимическая активность, иммуногенные свойства и возможность заражения животных этим грибом). В последние годы весьма важная роль в развитии онихомикоза отведена состоянию макроорганизма (возраст, снижение реактивности, иммуносупрессия, нарушение обменных процессов, авитаминоз, эндокринопатии, функциональные нарушения, хронические инфекционные и соматические заболевания, длительный прием кортикостероидов, иммунодепрессантов, антибиотиков, неполноценное питание, неблагоприятные экологические факторы).

Нельзя не учитывать и состояние кожи как один из способствующих факторов к инфицированию грибами (трещины, мацерация, потертость, травмы, порезы, последствия ношения тесной обуви).

Не подлежит дискуссии вопрос о необходимости лечения онихомикозов, хотя многие пациенты относятся к этой патологии не как к серьезной инфекционной болезни, а как к косметическому недостатку, что приводит к продолжительному пребыванию больного микозом в обществе и появлению вновь инфицированных и многочисленных осложнений. Необходимость лечения поражений кожи и ее придатков объясняется тем, что существенно нарушается функция инфицированных органов, возникает угроза диссеминации грибного процесса с развитием даже эритродермий, а при длительном хроническом течении нередко возникает осложнение вторичной бактериальной флорой с формированием рожистого воспаления, слоновости.

Весьма важно, что довольно часто в организме патогенные грибы могут индуцировать развитие микогенной аллергии с формированием новой патологии — экземы, нейродермита, бронхиальной астмы, вазомоторного ринита. Грибы нередко способствуют появлению лекарственной непереносимости, в частности антибиотиков, вызывают вторичный иммунодефицит.

Наше внимание привлекли онихомикозы у больных ВИЧ-инфекцией, страдающих от последствий аварии на ЧАЭС, у лиц старше 65 лет с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и заболеваниями пищеварительного канала.

## Материалы и методы

Мы наблюдали 15 пациентов с ВИЧ-инфекцией III–IV степени (10 мужчин и 5 женщин). У 2 диагностирован сахарный диабет, у 1 — атеро-

склероз сосудов конечностей. Онихомикоз развился после травмы. У всех больных он сочетался с микозом гладкой кожи, а у 11 были поражены все ногтевые пластинки, у 4 отмечен дистальный и латеральный онихомикоз. Ногти резко деформированы и фрагментированы, формировались локальная или диффузная лейконихия и расшатывание ногтевой пластинки. Нередко поражается паронихий, появляются белые участки, мелко- и крупноточечная истыканность по типу наперстка. Дерматомицеты выделены у 21,6 % (*T. rubrum* — 4, *T. mentagrophytes interdigitale* — 1), плесневые грибы — у 2, *Candida* — у 3, микст-инфекция — у 5 (у 2 — дерматомицетно-кандидозная, у 2 — дерматомицетно-плесневая и у 1 — дерматомицетно-кандидозно-плесневая).

Обследованы также 38 больных онихомикозом, которые принимали участие в ликвидации аварии на ЧАЭС — 28 мужчин и 10 женщин в возрасте 30–60 лет. Возбудителями онихомикоза у них были дерматомицеты, у 6 — *Candida* и у 4 — *S. brevicaulis*. В 52,5 % случаев зарегистрирована микст-инфекция, сопровождающаяся более длительным и тяжелым течением. Клинические проявления онихомикоза у этих пациентов отличались большей распространенностью процесса, что вызывало вторичную инфекцию, микиды и имело тенденцию к генерализации и стойкости к проводимой терапии.

123 больных онихомикозом в возрасте старше 65 лет, которые проходили лечение в специализированном стационаре по поводу системного атеросклероза, ишемической болезни сердца, варикозного симптомокомплекса, гипертонической болезни, недостаточности кровообращения, патологии пищеварительной системы, сахарного диабета. *T. rubrum* высеян у 86 %, *T. mentagrophytes interdigitale* — у 14 %. Развитие онихомикоза у пожилых людей, на наш взгляд, связано с медленным отрастанием ногтей, возрастными изменениями кожи (истончение дермы, уплощение сосочков, уменьшение эластичности, тугора, склерозирование сосудов, уменьшение капилляров и нервных окончаний, уменьшение сальных желез), а также с сухостью кожи и гиперкератозом.

Особенности клинических проявлений онихомикоза у лиц пожилого и старческого возраста:

- тотальное поражение ногтей;
- гипертрофический тип поражения с онихогрифозом;
- жесткость ногтевой пластинки;
- серо-желтый цвет ногтей;
- вращение ногтей в мягкие ткани;
- выраженный подногтевой гиперкератоз;
- боль при ходьбе;

- медленный рост ногтей.

Были обследованы также 15 больных онихомикозом и микозом стоп, которые страдали сахарным диабетом (мужчин — 9, женщин — 6). Возбудителем у всех пациентов был *T. rubrum*, только у 3 он сочетался с *Candida* и у 2 — с *S. brevicaulis*. Из особенностей течения онихомикоза у 4 больных сахарным диабетом следует отметить, что процесс начинался с больших пальцев стоп и отличался быстрым прогрессированием, что за короткий период приводило к поражению всех ногтевых пластинок. Нередко наблюдали онихогрифоз, онихолизис, онихохорексис. У 2 больных ногти имели желтовато-бурый цвет.

22 больных онихомикозом злоупотребляли алкоголем, 5 были наркоманами. Среди них было 21 мужчин и 6 женщин. Возбудителями заболевания являлись *T. rubrum*, *T. mentagrophytes interdigitale*, а у 6 они сочетались с плесневыми грибами. Клинически у этих больных онихомикоз характеризовался выраженным подногтевым гиперкератозом, вплоть до онихогрифоза, нередким осложнением вторичной пиококковой инфекцией с развитием паронихий. Ногти были обычного цвета, а у 5 — черного. Характерна поперечная испещренность, койлонихия и у 1 — онихомадезис, у 2 — птеригиулы.

Следует отметить, что все 218 наблюдаемых больных онихомикозом в прошлом получали лечение как амбулаторно, так и стационарно, но эффект терапии был незначительный и достаточно кратковременный, что мы объясняли следующим:

- несоблюдение режима лечения;
- возрастные изменения кожи и придатков;
- иммунодефицитное состояние;
- сопутствующие заболевания;
- недостаточная всасываемость препарата из-за патологии пищеварительного канала и плохое распределение в организме;
- побочное действие из-за сопутствующей патологии;
- медленный рост ногтей;
- сосудистая недостаточность в области нижних конечностей;
- ограниченные материальные возможности;
- недостаточность знаний лечащих врачей и назначение неадекватных препаратов.

Безуспешное лечение можно объяснить также тем, что практические врачи не всегда и недостаточно использовали патогенетические препараты, а также, как правило, назначали один из препаратов тербинафина или итраконазола, флуконазол, не всегда по показаниям.

У всех пациентов отмечены существенные сдвиги иммунного статуса: достоверное снижение CD3<sup>+</sup>, соотношения Тх/Тс, активация гумо-

рального CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> иммунитета за счет увеличения количества В-лимфоцитов, IgM, IgA, нарушение соотношения Т/В лимфоциты, уменьшение антигенов гистосовместимости II класса (HLA-DR), снижение рецепции IL-2 (CD25<sup>+</sup>), увеличение уровня CD95<sup>+</sup> при уменьшении количества CD25<sup>+</sup>.

Все это позволило нам разработать и рекомендовать для широкого внедрения следующую методику комплексного лечения больных онихомикозом с сопутствующей патологией. Так, всем наблюдаемым в качестве этиотропных средств рекомендовали предложенный нами оригинальный метод комбинированного лечения препаратами фирмы Nobel Pharma — «Фунит» и «Микофин».

«Фунит» выпускают в капсулах, содержащих 100 мг итраконазола, который является синтетическим противогрибковым препаратом, губительно действующим на грибы *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis* и некоторые другие микроорганизмы. Препарат обладает высокой липофильностью и кератофильностью, накапливается в ногте в концентрациях, намного превышающих минимальную ингибирующую концентрацию всех возбудителей онихомикоза. «Фунит» выводится только после отрастания новой ногтевой пластинки, поэтому эффективная концентрация после его отмены поддерживается в ногтях кистей рук в течение еще 3 мес, а в ногтях стоп — 6—9 мес.

«Фунит» показан при дерматомикозах, онихомикозах, кандидозе, глубоких микозах, плесневых микозах. Препарат назначают по 100 мг 2 раза/сут в течение 9—12 нед либо по 200 мг 2 раза/сут в течение 1 нед. После этого делают перерыв 3 нед. Такие курсы в виде пульс-терапии рекомендуют на протяжении 2—3 мес при онихомикозе рук, и 4—5 мес при онихомикозе стоп.

«Микофин» выпускают в таблетках, содержащих 250 мг тербинафина, который является активным веществом с широким спектром противогрибкового действия в отношении *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, плесневых, дрожжеподобных и некоторых диморфных грибов.

Тербинафин нарушает биосинтез эргостерола, осуществляемого в грибах, путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы, находящейся на клеточной мембране гриба. Это приводит к дефициту эргостерола и внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клеток гриба.

После однократного приема 250 мг тербинафина максимальная концентрация препарата в

плазме крови достигается через 2 часа. Препарат хорошо адсорбируется, биодоступность составляет 40 %. Тербинафин хорошо связывается с белками плазмы крови (99 %), быстро проникает в дермальный слой кожи, накапливается в роговом слое и ногтевых пластинках, обеспечивая фунгицидное действие. Быстро проникая в секрет сальных желез, обеспечивает высокую концентрацию препарата в волосяных фолликулах, волосах, коже, подкожной клетчатке. Период полувыведения составляет около 17 часов. Не кумулируется в организме. Концентрация тербинафина зависит от возраста, заболеваний печени и почек.

**Показания:** онихомикозы, кандидозы, маласеозиоз.

**Назначение:** внутрь по 250 мг/сут в течение 6—12 недель при онихомикозе.

«Фунит» назначали в виде пульс-терапии по 2 капсулы дважды в сутки после еды в течение 7 дней. В последующем, когда рекомендуется трехнедельный интервал, то есть предполагается фунгицидное действие «Фунита» после пульс-терапии, назначали «Микофин» по 1 табл. в сутки в течение 14 дней. Такое сочетание предполагает одновременное фунгицидное и фунгистатическое действие на различные виды грибов, возбудителей онихомикоза (дерматомицеты, дрожжеподобные и плесневые грибы) как итраконазола, так и тербинафина, механизмы терапевтического воздействия на грибы которых различные. Однако такой «двойной удар» по инфекции позволяет существенно усилить губительное воздействие на грибы. Месячные циклы проводили 1—3 раза в зависимости от характера поражения ногтевых пластинок и динамики патологического процесса в ходе лечения.

Учитывая, что у наблюдаемых больных онихомикозом были другие инфекции, соматическая патология, явления иммунодефицита, мы рекомендовали им комплекс корригирующих препаратов. Так, с целью иммунокоррекции назначали «Амиксин» по 1 таблетке два дня подряд, а потом по 1 таблетке через день, на курс 9 таблеток. Также вводили в курс терапии отечественный препарат «Тиотриазолин» по 0,1 г трижды в сутки на протяжении 10—20 дней.

Для больных с ВИЧ-инфекцией, ликвидаторов аварии на ЧАЭС, лиц пожилого и старческого возраста, при сахарном диабете, сопутствующей соматической патологии нами впервые использован «Вита-мелатонин» в суточной дозе 6 мг или мелатонин 2,5—5 мг/сут. Препарат назначали циклами в течение 10—15 дней.

Из корригирующих препаратов одновременно с этиотропной и иммуномоделирующей тера-

пией рекомендовали для улучшения всасываемости «Вобэнзим» и «Флогензим», а также гепатопротекторы в общепринятых дозировках весь период приема системных антимикотиков.

Также больные получали сосудорасширяющие и нормализующие микроциркуляцию препараты — «Компламин», «Трентал»; препараты «Актовегин», «Солкосерил» в традиционных дозировках, витамины группы В, С, никотиновую кислоту.

Наружное лечение состояло в назначении горячих мыльно-содовых ванночек, обработки кожи и ногтей 5 % спиртовым раствором йода, 2 % кремом «Ломексин».

### Результаты и обсуждение

Ближайшие результаты лечения были следующими: из 15 больных с ВИЧ-инфекцией благоприятные результаты получены у 13. У 2 пациентов лечение оказалось безрезультатным, что мы объясняем тяжестью состояния больных, сложными нарушениями со стороны пищеварительного канала. Из 38 ликвидаторов аварии на ЧАЭС благоприятные ближайшие результаты получены у всех. Из 123 больных старше 65 лет с многочисленной соматической патологией клинико-лабораторное излечение достигнуто у 118 пациентов (97,5 %). У 5 больных не произошло полной элиминации грибов, что требовало дальнейшего лечения, особенно пищеварительного канала, а также невыполнение пациентами всех лечебных предписаний врача.

Из 15 больных онихомикозом с сопутствующим сахарным диабетом благоприятные клини-

ко-лабораторные показатели получены у 14, и только в одном случае тяжелой формы диабета и сопутствующей соматической патологии, тотального онихомикоза лечение оказалось безуспешным.

Из 27 больных, страдающих алкоголизмом и наркоманией, клинико-лабораторное излечение достигнуто у всех больных, однако такой результат потребовал более продолжительного лечения.

Таким образом, из 218 больных онихомикозом с ВИЧ-инфекцией и другой сопутствующей патологией, которые были пролечены по предложенной нами методике, положительный клинико-лабораторный эффект получен у 210 пациентов, что составило 96,3 %.

При изучении отдаленных результатов в течение 1–2 лет рецидив онихомикоза, а возможно, и реинфекция, отмечена у 3 больных с ВИЧ-инфекцией, у 8 больных пожилого и старческого возраста и у 4 ликвидаторов аварии на ЧАЭС, у 3 пациентов с сахарным диабетом, у 2 страдающих алкоголизмом и наркоманией, что составило 9,1 %.

### Выводы

Проведенные исследования и анализ предложенного метода комплексного лечения онихомикозов различной этиологии у лиц с ВИЧ-инфекцией и другой сопутствующей патологией показали высокую терапевтическую эффективность и благоприятные как ближайшие, так и отдаленные результаты терапии без каких-либо побочных эффектов и осложнений. Поэтому предложенный метод терапии онихомикозов подлежит широкому внедрению в практическое здравоохранение.

### Список литературы

1. Бормотов В.Ю. Амбулаторное лечение больных онихомикозом, обусловленным красным трихофитомом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1983.— С. 20.
2. Ковалева Л.Н., Недужко А.А. Дерматологические проявления СПИД-ассоциированной саркомы Капоши. Клиника, диагностика, лечение // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 3 (34).— С. 86–92.
3. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Сучасні уявлення про терапію при оніхомікозах // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 2 (29).— С. 65–69.
4. Коржичкина Н.В. Плесневой онихомикоз (диагностика, клиника, лечение и профилактика): Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2005.— С. 19.
5. Кравченко А.В. Поширеність мікозу стоп та оніхомікозу у хворих на цукровий діабет // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 1.— С. 49–54.
6. Недобой П.М. і співавт. Структура уражень шкіри у ВІЛ-інфікованих у Києві // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 3 (34).— С. 78–85.
7. Роценюк Л.В. Комплексне лікування та клініко-епідеміологічні аспекти оніхомікозів у осіб Харківського регіону, які постраждали від наслідків аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Харків, 2005.— 23 с.

8. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей.— М.: Гэотар-Медицина, 1998.— С. 126.
9. Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS // Clin. Infect. Dis.— 1996.— N 22.— S. 128–132.
10. De Magalhaes Lima K. et al. Non-dermatophytic moulds: onychomycosis in four patients infected with human immunodeficiency virus // Rev. Iberoam Micol.— 2008.— N 25 (1).— P. 45–49.
11. Degreef H., De Donsker P. Fighting fungal infections around the globe // Belgium.— 2000.— S. 174.
12. Domp Martin D., Domp Martin A. et al. Onychomycosis and AIDS: treatment with topical ciclopirox olamine // Int. J. Dermatol.— 1990.— N 29 (3).— P. 233.
13. Elewski B.E. Clinical pearl: proximal white subungual onychomycosis in AIDS // J. Am. Acad. Dermatol.— 1993.— N 29 (4).— P. 631–632.
14. Gregory N. Special patient populations: onychomycosis in the HIV — positive patient // J. Am. Acad. Dermatol.— 1996.— N 35 (3 pt. 2).— S. 13–18.
15. Herranz P. et al. Toenail onychomycosis in patient with acquired immune deficiency syndrome: treatment with terbinafine // Br. J. Dermatol.— 1997.— N 37 (4).— P. 577–580.
16. Leny L.A. Epidemiology of onychomycosis in sprisial-risk population // Am. Pediatr. Med. Assoc.— 1977.— N 87 (12).— S. 546–550.

17. Mirowski G.W. et al. Association of continues and oral diseases in HIV infection men // *Oraldis.*— 1998.— N 4 (4).— P. 16—21.
18. Penneys W.S. *Skin Manifestations of AIDS.*— London, 1990.— S. 210.
19. Ravuborg L., Bastrup N., Svejgard E. Onychomycosis in HIV-infected patients // *Acta. Derm. Venerol.*— 1998.— N 78 (2).— P. 151—152.
20. Silva-Lizama E., Logemann H. Proximal white subungual onychomycosis in AIDS // *Int. J. Dermatol.*— 1996.— N 35 (4).— P. 290—291.
21. Surjushe A.A. et al. A clinical and mycological study of onychomycosis in HIV infection // *Indian J. Dermatol. Venereol. Sepral.*— 2007.— N 73 (6).— S. 397—401.
22. Tachikawa N., Iasuoka A., Oka S. Improvement of onychomycosis without antifungal therapy after initiation of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in an HIV-infected patient // *Jpn. J. Infect. Dis.*— 1999.— N 52 (6).— S. 245—246.
23. Weisman K., Knudsen E.A., Pedersen C. White nails in AIDS/ARG due to *Trichophyton rubrum* infection // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1988.— N 12 (1).— S. 24—29.
24. Zaias N. Clinical manifestations of onychomycosis // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1992.— N 17 (suppl. 1).— S. 6—7.

В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн, В.В. Горбунцов, К.В. Семенуха, Д.Г. Башмаков

## Особливості терапії ускладнених форм оніхомікозів у хворих з ВІЛ-інфекцією та іншою супутньою патологією

У 218 хворих на ускладнені форми оніхомікозу з'ясовано клінічні особливості захворювання у ВІЛ-інфікованих, ліквідаторів аварії на ЧАЕС, осіб літнього і старечого віку зі складною соматичною патологією, у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, алкоголізм та наркоманію, а також при імунних порушеннях. Запропонована методика лікування з послідовним використанням препаратів фірми Nobel «Мікофіну» та «Фуніту» з коригувальною патогенетичною терапією, а також із застосуванням «Аміксіну», мелатоніну, тіотриазоліну, гепатопротекторів дала змогу досягти клініко-лабораторного одужання у 210 хворих, що становить 96,3 %, без побічних небажаних ефектів і ускладнень. Рецидиви зареєстровано у 9,1 % випадків.

V.P. Fedotov, A.D. Diudiun, V.V. Gorbuntsov, K.V. Semenukha, D.G. Bashmakov

## Specifics of the complicated forms of onychomycoses in patients with HIV and other concomitant pathology

Clinical features of onychomycosis were analyzed in 218 patients with HIV, disaster fighter of Chernobyl nuclear power plant, old age patients with complicated somatic pathology, patients with diabetes, alcoholism and drug addiction and immune disorders. Method with using medicines Mikofin and Funites of company Nobel with correlated pathogenic therapy and Amiksin, melatoniat, tiotrizolin, hepatoprotectors was proposed. Such method showed 96.3 % of clinic and laboratory recovery without side effects and complications in 210 patients. Relases were registered in 9.1 %.



О.А. Притуло, Д.В. Прохоров

Крымский государственный медицинский институт имени С.И. Георгиевского, Симферополь

## Лечение поверхностных микозов гладкой кожи кремом «Экзодерил»

### Ключевые слова

Микоз, лечение, «Экзодерил».

**М**икозы (от греческого слова *muses* — гриб) кожи являются очень распространенным заболеванием как у человека, так и у животных. В общей структуре дерматологической заболеваемости они занимают второе место после пиодермии. Термином «микозы» обозначают болезни, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами, сходные в клинико-эпидемиологическом, патогенетическом и терапевтическом отношении [1, 3].

Возбудители дерматомикозов — это гетерофилы, то есть микроорганизмы, нуждающиеся в питании готовыми органическими веществами, что обусловлено наличием кератолитических ферментов. Дерматомицеты являются аэробами и не присутствуют в природной флоре человека и животного, в классификации они отнесены к патогенным плесневым [5, 8].

Для внедрения гриба в кожу и развития микоза определенное значение имеет патогенность и вирулентность возбудителя (место его обитания, микроскопические и культуральные особенности, биохимическая активность, иммуногенные свойства и возможность заражения животных этим грибом). В последние годы важная роль в развитии дерматомикозов отводится состоянию макроорганизма (возраст, снижение реактивности, иммуносупрессия, нарушение обменных процессов, авитаминоз, эндокринопатии, функциональные нарушения). Нельзя не учитывать и состояния кожи как одного из способствующих факторов к инфицированию дерматомицетами (трещины, мацерация, потеряемость, травмы, порезы, тесная обувь) [2, 6].

Эпидемиологические условия распространения грибковых заболеваний весьма разнообраз-

ны и до настоящего времени полностью не изучены. Источниками заражения при грибковых заболеваниях могут быть больной человек или животное, а также почва. Иногда инфекцию распространяет здоровый человек — бессимптомный носитель патогенных грибов на коже. Вопрос о том, откуда грибы попадают на кожу человека и животных, до настоящего времени полностью не раскрыт. Вероятнее всего, что исходным резервуаром грибов является почва. Продолжительность инкубационного периода варьирует в зависимости от вида гриба и места его внедрения. Грибковые заболевания на гладкой коже обычно развиваются быстрее, инкубационный период в этом случае короче [4, 10]. Диагностика микозов основана на следующем:

- типичной клинической картине (характерной для каждой нозологической формы);
- данные анамнеза — безуспешное применение антибиотиков;
- микроскопическое исследование нативного материала;
- данных культурального посева на среде Сабуро с последующей микроскопией выросших колоний грибов;
- положительная проба Бальцера;
- люминесцентное свечение при облучении лампой Вуда;
- серологическая диагностика [3, 7].

Не подлежит дискуссии вопрос о необходимости лечения при дерматомикозе. Необходимость лечения пораженной кожи и ее придатков объясняется тем, что существенно нарушается функция органов, возникает угроза диссеминации грибкового процесса с развитием даже эритродермий, и при длительном хроническом тече-

нии нередко возникают осложнения вторичной бактериальной флорой. Весьма важно, что довольно часто патогенные грибы могут индуцировать микогенную аллергию с формированием новой патологии — экземы, нейродермита, бронхиальной астмы, вазомоторного ринита.

Грибы нередко способствуют формированию лекарственной непереносимости, в частности антибиотиков, развитию вторичного иммунодефицита [6, 8].

Лечение микоза может быть местным, системным и комбинированным. Местная терапия грибковых заболеваний кожи наряду с очевидными преимуществами (непосредственное влияние на область поражения, минимизация побочных эффектов) может быть в некоторых ситуациях недостаточно эффективной и уступать комбинированной терапии (объединение местной и системной). Однако системное использование антимикотиков не всегда позволяет достичь клинического и микологического эффекта. Кроме того, оно иногда сопровождается осложнениями и рядом побочных эффектов. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что у значительной части пациентов оправдано только местное лечение [2, 5, 9]. Таким образом, разработка высокоэффективных лекарственных антимикотических средств наружного действия является важной и актуальной задачей. В связи с этим многие фармацевтические фирмы продолжают разрабатывать новые антимикотические препараты для внешнего применения. К ним относится крем «Экзодерил» (производство фармацевтического предприятия «Мерк КгаА & Ко. Верк Шпиталь», Австрия для компании «Сандоз»), где в качестве антимикотика использован нафтифина гидрохлорид. Он активен по отношению к дерматофитам, дрожжевым и другим грибам. По отношению к дерматофитам нафтифин действует фунгицидно в условиях *in vitro*. К дрожжевым грибам препарат проявляет фунгицидную и фунгистатическую активность в зависимости от штамма микроорганизма. «Экзодерил» угнетает синтез эргостеролов, что приводит к накоплению скваленоксидазы. Ингибирование скваленоксидазы угнетает синтез стерола и способствует накоплению сквалена (фермент эпоксидазы) в клетках гриба. Для терапевтических целей важно, что «Экзодерил» специфически угнетает скваленоксидазу грибов и при этом не действует на печеночные ферменты человека. Кроме этого, препарат не угнетает микросомальную цитохромную P450-систему печени. Также «Экзодерил» обладает антибактериальной активностью по отношению к грампозитивным и грамотрицательным патогенным микроорганизмам,

которые часто встречаются в комбинации с грибковыми поражениями. В клинических условиях установлено, что препарат «Экзодерил» имеет противовоспалительное действие и способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления. Благодаря быстрому проникновению «Экзодерила» в кожу и созданию стойких противогрибковых концентраций в разных ее слоях «Экзодерил» можно использовать один раз в сутки. После внешнего использования препарат остается в верхних слоях эпидермиса еще на протяжении 10 дней. После 5 дней сохраняются достаточные ингибирующие концентрации (значительно превышающие минимальную ингибирующую концентрацию) по отношению к основным патогенным грибам. Большая часть «Экзодерила» (до 94 %) биотрансформируется непосредственно в месте нанесения в неактивные метаболиты.

### Материалы и методы

Мы в своей практике с успехом использовали крем «Экзодерил» для лечения интертригинозного микоза стоп и паховой эпидермофитии. Под наблюдением находилось 18 больных с интертригинозным микозом стоп и 15 больных с паховой эпидермофитией. У всех пациентов с интертригинозным микозом стоп были мацерация эпидермиса в области межпальцевых складок, поверхностные трещины, выраженные воспалительные явления, которые распространялись на тыльную и частично подошвенную области стопы. Крем «Экзодерил» наносили на пораженные участки один раз в сутки. Продолжительность лечения составляла от 3 до 6 недель.

### Результаты и обсуждение

Состояние пациентов значительно улучшалось уже в первые 4–7 дней терапии. Полное клиническое и микологическое выздоровление было достигнуто у 15 больных. При паховой эпидермофитии крем «Экзодерил» также наносили 1 раз/сут. Продолжительность лечения составляла 3–4 нед, улучшение наступало уже на 3–5-й день. Полное клиническое и микологическое выздоровление наступило у 14 больных.

### Выводы

Крем «Экзодерил» по терапевтической эффективности не уступает другим современным антимикотическим препаратам для внешнего использования, которые есть на фармацевтическом рынке Украины. На основании исследований мы рекомендуем широко использовать крем «Экзодерил» для лечения пациентов с поверхностными микозами гладкой кожи, а также для профилактики грибковых инфекций кожи.

Благодаря удачному сочетанию высокой антимикотической активности нафтифина и других компонентов «Экзодерил» имеет ряд преимуществ; широкий спектр антимикотической активности, антибактериальные и противовоспа-

лительные свойства, оптимальный профиль соотношения безопасности и эффективности применения, эффективная формула основы крема обеспечивает его проникновение во все пораженные грибами слои кожи.

### Список литературы

1. Базыка А.П. Микозы стоп.— К.: Здоров'я, 1995.— 134 с.
2. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии.— М., 2001.— 288 с.
3. Родионов А.М. Грибковые заболевания кожи: Руководство для врачей.— СПб: Питер, 1998.— 281 с.
4. Рукавишникова В.М. Современные методы лечения больных микозами стоп // Лечащий врач.— 1999.— № 10.— С. 1—4.
5. Степанова Ж.В. Микозы гладкой кожи // Лечащий врач.— 2002.— № 12.— С. 4—10.
6. Сурмашева О.В. Проблема микозів у сучасний період // Інфекційні хвороби.— 1999.— № 3.— С. 51—55.
7. Тарасенко Г.Н. Современные аспекты практической микологии // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2006.— № 6.— С. 49—51.
8. Федотов В.П. Современные вопросы диагностики и терапии дерматомикозов // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2001.— № 2—3.— С. 5—10.
9. Федотов В.П., Кубась В.Г. Актуальные вопросы дерматофитий // Дерматол. Косметол. Сексопатол.— № 2 (3).— С. 6—11.
10. Kemna M., Eivski B.J.A.U.S. Epidemiology survey of superficial fungal diseases // Am. Acad. Dermatol.— Vol. 4.— P. 539—542.

О.О. Припуло, Д.В. Прохоров

## Лікування поверхневих мікозів гладенької шкіри кремом «Екзодерил»

Наведено клініко-лабораторні результати застосування «Екзодерилу» в терапії мікозів гладенької шкіри у 33 пацієнтів. Встановлено високу ефективність лікування. Крем «Екзодерил» запропоновано для широкого застосування для лікування пацієнтів з мікозами гладенької шкіри.

O.A. Pritulo, D.V. Prokhorov

## Treatment of skin mycoses by cream Exoderil

The clinical and laboratory data of results of Exoderil cream using in the treatment of skin mycoses in 33 patients are presented in the article. Presented the high efficiency of treatment. Such application of Exoderil cream is offered of the wide use in the treatment of skin mycoses.



В.В. Короленко

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Застосування валацикловіру в лікуванні хворих на лабіальний герпес

### Ключові слова

Герпес, лабіальний герпес, валацикловір, фармакотерапія.

Проблема простого герпесу привертає особливу увагу насамперед значною питомою вагою цієї патології у дерматологічній та венерологічній практиці. За узагальненими даними світової літератури, захворюваність, пов'язана з герпетичною інфекцією, сягає 83–480 на 100 тисяч населення і на сьогодні не має тенденції до зниження. Значне поширення вірусу простого герпесу, значний клінічний поліморфізм захворювання, складний патогенез інфекції ставлять проблему лікування герпесу в ряд актуальних завдань клінічної медицини [1].

Існують різноманітні клінічні форми герпетичної інфекції: ушкодження шкіри, порожнини рота, очей, центральної нервової системи, герпетичні гострі респіраторні захворювання, генітальний герпес, герпес новонароджених, а також вісцеральні форми (пневмонія, гепатит). Найпоширенішим виявом інфекції є герпес шкіри — від невеликого за площею везикульозу, переважно в ділянці межі шкіри та червоної облямівки губ (лабіальний герпес) до поширених уражень з вираженим регіонарним лімфаденітом та інтоксикацією.

Простий лабіальний герпес — поширена інфекція шкіри, яку спричинює вірус простого герпесу (HSV). У більшості випадків це вірус простого герпесу типу 1 (HSV-1), хоча є повідомлення про поворотні інфекції, зумовлені вірусом простого герпесу типу 2 (HSV-2). Приблизно 20–40 % населення мали в анамнезі епізоди лабіального чи періорального герпетичного ураження. Частота цих епізодів дуже варіабельна, від поодиноких випадків кожних 5–10 років до щомісячних або навіть частіших нападів у незначної частини пацієнтів [9].

Тяжкість перебігу найчастіше помірною, хоча хвороба супроводжується дискомфортом та шкодить зовнішності. У класичному випадку лабіального герпесу розрізняють шість стадій: продрому (поколювання, свербіж чи печіння в місці ураження), еритеми, папул/набряку/везикул, ерозій, кірочок та одужання. Деякі загострені ураження можуть виявлятися набряканням, лущенням та еритемою, поки ділянку не замістить повністю здорова шкіра.

Не слід недооцінювати психологічний вплив видимого ураження на обличчі, особливо в молодих пацієнтів з частими або тяжкими рецидивами.

При імуносупресії ураження набувають тривалого перебігу та можуть поширюватися. Епізоди лабіального герпесу можуть ускладнюватися багатомірною еритемою. Герпетичні керати́ти й енцефаліти також нечасті, але вони є тяжкими ускладненнями цієї хвороби.

Останнім часом у розумінні інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу, та в розробленні безпечних і ефективних противірусних ліків простежується значний прогрес. Існують комерційні аналоги нуклеозидів, які пригнічують реплікацію HSV.

Першим препаратом антигерпетичної дії є ацикловір. Проте нині він поступився за низкою позицій, що описано нижче, своїм похідним, серед яких основний — валацикловір. Використання його в клінічній практиці дає змогу значно знизити виразність і тривалість симптомів захворювання, а найголовніше — відтермінувати або повністю унеможливити рецидиви. Створення противірусних препаратів другого покоління було спрямовано на поліпшення таких властивос-

тей, як біодоступність за перорального застосування й оптимальна внутрішньоклітинна фармакокінетика. Саме валацикловір достатньо безпечний, а головне — має значні переваги перед його попередником ацикловіром, що традиційно призначали хворим із герпесом [2].

### Механізм дії

Ацикловір, як перший противірусний препарат системної дії, виявляє свою активність лише у клітинах, що уражені вірусом герпесу. Селективність дії зумовлена такими чинниками: ацикловір є аналогом 2'-деоксигуанозину, для активації ацикловіру потрібна вірусна тимідинкіназа, внаслідок фосфорилування ацикловір перетворюється на ацикловіртрифосфат. Ця форма ацикловіру незворотно, конкурентно з деоксигуанозинтрифосфатом пригнічує ДНК-полімеразу вірусу, що запобігає елонгації ланцюга ДНК вірусу. Відсутність у здоровій клітині специфічних змін, спричинених ферментом вірусу, що перетворює початкову форму ацикловіру на ацикловіртрифосфат, зумовлює специфічність дії препарату.

На жаль, за високої вибіркової дії ацикловіру його біодоступність у разі перорального прийому доволі низька. У зв'язку з цим для досягнення бажаного ефекту в клініці найчастіше доводиться призначати високі дози препарату. Саме тому використання ацикловіру обмежують при тяжких стадіях захворювань, спричинених вірусами герпесу (неонатальний герпес, герпетичний енцефаліт).

На відміну від ацикловіру, противірусного препарату першого покоління, валацикловір має дуже високу біодоступність, що перевищує аналогічний параметр ацикловіру в 3–5 разів. Крім того, навіть у разі перорального застосування валацикловіру його рівень у плазмі крові досягає високих значень, що можна порівняти зі значеннями, коли ацикловір вводять у вену. Така властивість валацикловіру зумовлена його хімічною структурою. Її унікальність полягає в тому, що валацикловір являє собою сполуку есенціальної амінокислоти L-валіну й ацикловіру. Ця особливість дає змогу постачати проацикловір у не-

зміненому вигляді в плазму крові. У печінці валацикловір метаболізується гідролазою, внаслідок чого утворюється валін і ацикловір, який має антивірусну дію. Крім того, деяка частина валацикловіру гідролізується в тонкій кишці з вивільненням активної форми ацикловіру. Особливості фармакокінетики цього препарату дають змогу призначати його незалежно від їди. Спектр антивірусної дії валацикловіру охоплює HSV-1, HSV-2, VZV. Основними показаннями для його застосування є лабіальний герпес, генітальний герпес і оперізувальний лишай [6–8, 11].

### Використання валацикловіру в лікуванні лабіального герпесу

Стандартом лікування лабіального герпесу є місцеве застосування противірусних препаратів у вигляді кремів і мазей. Найчастіше з цією метою використовують крем ацикловіру. Однак таке лікування не цілком задовольняє пацієнтів через потребу частого нанесення препарату на уражені ділянки й невисоку ефективність.

Т.Н. Васон та співавтори (2002) під час загального популяційного дослідження в США виявили рідкісні випадки резистентності до ацикловіру [3].

Було проведено два рандомізованих плацебо-контрольованих багатоцентрових дослідження з лікування хворих (1524 пацієнти у першому дослідженні, 1627 — у другому) із загостренням лабіального герпесу короткими курсами прийому валацикловіру. В обох дослідженнях пацієнтів методом вибірки розділили на три групи. У першій групі валацикловір призначали по 2 г 2 рази/добу протягом 1 дня (одноденне лікування); у другій групі — по 2 г 2 рази/добу протягом 1 дня, потім 1 г 2 рази/добу 2 дні (дводенне лікування); третя група одержувала плацебо. Прийом препарату було рекомендовано починати з появою початкових симптомів загострення. У першому із двох досліджень медіана тривалості загострення зменшилася на 1 день в разі одноденного лікування ( $p = 0,001$ ) і на 0,5 дня в разі дводенного лікування ( $p = 0,009$ ) порівняно з плацебо. Середня тривалість епізоду статистич-

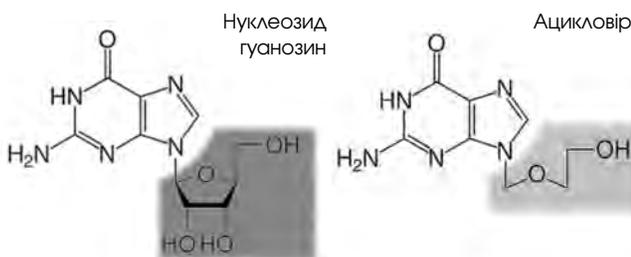


Рис. 1. Будова ацикловіру порівняно з нуклеозидом гуанозином

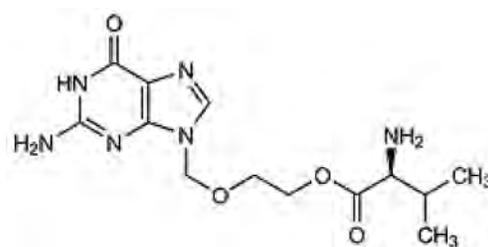


Рис. 2. Будова валацикловіру

но вірогідно зменшилася на 1,1 дня за одностороннього лікування й на 0,7 дня — за двостороннього. Кількість пацієнтів, у яких розвиток загострення лабіального герпесу було відвернено й/або зупинено, збільшилася на 6,4 % ( $p = 0,096$ ) в разі одностороннього прийому валацикловіру та на 8,5 % ( $p = 0,061$ ) в разі двостороннього вживання порівняно з плацебо. Час загоєння уражень і тривалість болю і/або дискомфорту також статистично значимо зменшувалися в групах хворих, що приймали валацикловір порівняно з плацебо. У другому дослідженні досягнуто подібних результатів. Таким чином, отримані в описаних дослідженнях дані підтверджують безпечність і ефективність короткого одностороннього лікування при загостренні лабіального герпесу валацикловіром, що надає пацієнтам зручну альтернативу місцевій (у вигляді мазей і кремів) терапії. Односторонній курс валацикловіру по 2 г (4 таблетки по 0,5 г) 2 рази/добу при загостренні лабіального герпесу схвалено FDA (США), він доповнив список показань до застосування препарату [10].

Наступним напрямом використання валацикловіру є профілактика рецидивів лабіального

герпесу. На думку Beeson, Rachel [5], оптимальним є застосування валацикловіру в дозі 500 мг усередину двічі на добу курсом не менше ніж 10–14 днів. Багато авторів рекомендують розпочинати превентивне застосування валацикловіру за добу до запланованої лазеротерапії з метою запобігання загостренню лабіального герпесу.

Окремі плацебоконтрольовані дослідження продемонстрували переваги використання валацикловіру для профілактики лабіального герпесу. Baker, Eisen [4] рекомендують застосовувати цей препарат у дозі 500 мг 1 раз/добу протягом 4 місяців. Наголошено на добрій переносності препарату й достатньому клінічному ефекті цієї схеми. Висока біодоступність валацикловіру на відміну від ацикловіру визначає зручніший режим застосування.

## Висновки

Таким чином, підсумовуючи наведені дані, можна відзначити доведену на засадах доказової медицини високу ефективність і безпечність валацикловіру при лабіальному герпесі як під час загострень, так і для превентивного лікування.

Статтю опубліковано за підтримки  
ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»

VLRX/10/UA/01.06.2010/3542

## Список літератури

1. Міхеев О.Г. Простий герпес: патогенез, клініка та лікування // Здоров'я України.— 2004.— № 95.— <http://health-ua.com/articles/713.html>.
2. Сехин С.В. Новые аспекты применения валацикловира при герпесвирусных инфекциях // Клини. микробиол., антимикроб. химиотер.— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 51–53.
3. Bacon T.H., Boon R.J., Schultz M., Hodges-Savola C. Surveillance for antiviral-agent-resistant herpes simplex virus in the general population with recurrent herpes labialis // Antimicrobial agents and chemotherapy.— 2002.— Vol. 46, N 9.— P. 3042–3044.
4. Baker D., Eisen D. Valacyclovir for prevention of recurrent herpes labialis: 2 double-blind, placebo-controlled studies // Cutis.— 2003.— Vol. 71 (3)— P. 239–242.
5. Beeson W.H., Rachel J.D. Valacyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection or infection recurrence following laser skin resurfacing // Dermatol. Surg.— 2002.— Vol. 28.— P. 331–336.
6. Chakrabarty A., Anderson N.J., Beutner R., Tyring S.K. Valacyclovir for the management of herpes viral infections // Skin. Therapy Letter.— 2005.— Vol. 10, N 1.— P. 223–227.
7. Gilbert S., McBurney E. Use of valacyclovir for herpes simplex virus-1 (HSV-1) prophylaxis after facial resurfacing: a randomized clinical trial of dosing regimens // Dermatol. Surg.— 2000.— Vol. 26.— P. 50–54.
8. Gilbert S.C. Suppressive therapy versus episodic therapy with oral valacyclovir for recurrent herpes labialis: efficacy and tolerability in an open-label, crossover study // J. Drugs. Dermatol.— 2007.— Vol. 6 (4)— P. 400–405.
9. Spruance S.L., Kriesel J.D. Treatment of herpes simplex labialis // Herpes.— 2002.— Vol. 9, N 3.— P. 64–69.
10. Spruance S.L., Jones T.M., Blatter M.M. et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies // Antimicrob. Agents Chemother.— 2003.— Vol. 47.— P. 1072–1080.
11. Tyring S.K., Baker D., Snowden W. Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir // J. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 186 (suppl. 1)— S. 40.

В.В. Короленко

## Применение валацикловира в лечении больных с лабиальным герпесом

В статье представлены современные данные о применении валацикловира в лечении и профилактике лабиального герпеса.

V.V. Korolenko

## Application of valacyclovir in treatment of the labial herpes

Modern data about application of valacyclovir in treatment and prophylaxis of a labial herpes are presented in the article.



Р.А. Степаненко

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Папіломавірусна генітальна інфекція у жінок: розповсюдженість, етіопатогенез, форми клінічного перебігу, діагностика, показники імунного статусу організму хворих

### Ключові слова

Папіломавірусна генітальна інфекція у жінок, скринінгові дослідження розповсюдженості, перебіг і клінічні вияви, діагностика, імунний статус організму хворих.

Папіломавірусна генітальна інфекція (ПВГІ), за даними вітчизняних та зарубіжних авторів, є нині однією з найпоширеніших інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом [2, 6, 8, 9, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 24, 29].

Етіологічним чинником ПВГІ є низка типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Передаються вони зазвичай під час статевих контактів із хворим або вірусоносієм через мікропошкодження епітелію (механічні, бактеріальні та ін.), коли їхня глибина досягає базального шару епідермісу. ВПЛ інфікує проліферативні епітеліальні клітини базального шару епідермісу слизових оболонок шкіри і сечостатевих органів та характеризується високим ступенем тропізму до відповідного типу клітин. Інфіковані ВПЛ клітини базального шару в подальшому є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистуючим вірусом. ВПЛ чинить на епітелій продуктивну або трансформівну дію. Внаслідок продуктивної дії ВПЛ виникають доброякісні новоутворення, зокрема різні види кондилом і папілом слизових оболонок та шкіри, а внаслідок трансформівної — дисплазії тяжкого ступеня [7, 13, 21, 28].

Захворювання сечостатевих органів і тканин, асоційовані з ВПЛ, привертають увагу дерматовенерологів і акушерів-гінекологів у зв'язку зі значним зростанням інфікованості цим збудником та високою його контагіозністю, а

також здатністю трансформувати епітеліальні клітини, спричинюючи злоякісну патологію. Крім того, ВПЛ може передаватися від матері до плоду й призводити до самочинних викиднів [4, 5, 11, 15, 25, 28].

Враховуючи переважний шлях передання ВПЛ (у тому числі анальний секс і орально-генітальні контакти), основний період інфікування — молодий сексуально активний вік у жінок і чоловіків.

Установлено, що понад 70 типів ідентифікованих папіломавірусів є збудниками різних захворювань людини. Всі відомі ВПЛ розподілені на групи залежно від їхньої трансформувальної активності відносно епітеліальних клітин: ВПЛ з низьким, середнім та високим онкогенним ризиком.

У клінічній практиці загальноприйнятим є розподіл ПВГІ на клінічну, субклінічну і латентну форми. Клінічна форма ПВГІ характеризується утворенням генітальних бородавок, серед яких виділяють гострокінцеві, гіперкератотичні, папульозні і плескаті кондиломи. З генітальних бородавок найбільш поширеними є гострокінцеві кондиломи.

Субклінічна форма ПВГІ характеризується відсутністю видимих неозброєним оком клінічних виявів і діагностується тільки при кольпоскопії або при гістологічному дослідженні.

У разі латентної (безсимптомної) форми ПВГІ відсутні клінічні і морфологічні ознаки

інфекції. Цю форму ПВГП діагностують при виявленні ДНК ВПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції.

Мета — дослідження епідеміологічної, соціально-демографічної, етіологічної, патогенетичної та клінічної характеристики ПВГП у жінок, які зверталися до дерматологічних закладів м. Києва для обстеження на інфекції, які передаються статевим шляхом, у період з 2007 до 2009 року.

### Матеріали та методи

Проведено скринінг на наявність маркерів папіломавірусної інфекції та проаналізовано результати інших спеціальних лабораторних досліджень у 6972 пацієнток.

Комплексні клініко-лабораторні дослідження виконано у 107 жінок, у яких при проведенні полімеразної ланцюгової реакції встановлена позитивна реакція на наявність вірусу папіломи людини. Вік обстежених жінок — від 18 до 49 років. Для поглибленого дослідження епідеміологічної, соціально-демографічної, етіологічної, патогенетичної та клінічної характеристики ПВГП та її вірусно-бактеріальних асоціацій, а також для розробки раціональних заходів лікування та зниження рівня розповсюдженості цього захворювання нами була запропонована комплексна програма обстеження відповідних хворих.

За результатами комплексного обстеження хворих створено масив даних для аналізу виявлених клінічних виявів захворювання та їхньої діагностичної інформативності. Зокрема враховували статевий анамнез, чинники, які могли сприяти інфікуванню ВПЛ, а також результати цитологічних, кольпоскопічних, гістологічних та імунологічних досліджень. Отримані результати є важливими для розроблення тактики оптимізованого лікування хворих на папіломавірусну генітальну інфекцію.

### Результати та обговорення

#### Скринінгові дослідження рівня захворюваності на папіломавірусну генітальну інфекцію.

#### Клінічна характеристика обстежених хворих

Ураховуючи відсутність в Україні достовірних даних щодо розповсюдженості ПВГП, в період з 2007 до 2009 року ми провели скринінгове обстеження обмеженої категорії мешканців м. Києва на наявність маркерів папіломавірусної інфекції, зокрема серед жінок, які зверталися до спеціалізованих дерматологічних закладів для проведення лабораторних досліджень на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Усього було проаналізовано 6972 випадки звернень. При цьому у 969 (13,9 %) випадках ме-

тодом полімеразної ланцюгової реакції встановлено позитивну реакцію на наявність ВПЛ. Проведено диференціацію виявлених типів ВПЛ залежно від ступеня онкогенного ризику. ВПЛ високого онкогенного ризику (16, 18 типи) виявлено у 285 (29,4 %) обстежених жінок, середнього ризику (6, 11, 44 типи) — у 371 (38,3 %) та низького ризику (31, 33, 35, 52 типи) — у 313 (32,3 %).

Таким чином, згідно з результатами проведеного скринінгу на виявлення ВПЛ у 6972 обстежених жінок, мешканок м. Києва, які звернулися до дерматовенерологічних закладів для проведення обстеження на інфекції, що передаються переважно статевим шляхом, встановлено досить високий рівень їхньої інфікованості ВПЛ з переважанням типів ВПЛ високого та середнього ступеня онкогенного ризику (67,7 % від загальної чисельності виявлених у обстежених хворих генотипів вірусу). Це свідчить про епідеміологічно несприятливу тенденцію щодо рівня розповсюдженості папіломавірусної інфекції серед населення України в цілому, а також про загрозу зростання гінекологічної онкопатології серед жінок молодого репродуктивного віку.

Отримані дані свідчать про необхідність розробки організаційних заходів щодо посилення контролю за рівнем розповсюдженості папіломавірусної інфекції серед населення, зокрема молодого сексуально активного віку, для запобігання передачі ВПЛ статевим шляхом. Насамперед потрібно розробити регулярні скринінгові програми щодо виявлення інфікованості ВПЛ у осіб, які належать до груп підвищеного ризику, зокрема у жінок, які мають багато статевих партнерів та ведуть безладне статеве життя, зокрема осіб комерційного сексу, у вагітних жінок, а також у сексуально активних молодих чоловіків та підлітків.

Важливим для розуміння патогенезу ПВГП є виявлення в обстежених жінок асоціацій ВПЛ зі збудниками інших інфекцій, які передаються переважно статевим шляхом (табл. 1).

Результати скринінгових досліджень свідчать про те, що в обстежених жінок найчастіше реєстрували асоціації ВПЛ з *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Наявність асоціації ВПЛ зі збудниками інших урогенітальних інфекцій діагностовано в поодиноких випадках.

Установлені достовірні дані щодо високої частоти асоціації ВПЛ з деякими патогенними та умовно патогенними бактеріальними і вірусними агентами, які передаються переважно статевим шляхом, дають підставу для припущення, що механізм трансформації епітеліальної тканини при інфікуванні ВПЛ є досить складним. Від-

Таблиця 1. Частота випадків асоціації ВПЛ зі збудниками інших інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом

Збудник	Кількість обстежених	Виявлення збудників	Позитивна реакція на виявлення ВПЛ	Асоційовані випадки	P
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3542	182	472	83	< 0,001
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1013	47	253	2	< 0,001
<i>Mycoplasma hominis</i>	3112	294	429	96	< 0,001
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3019	37	146	7	< 0,001
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	2739	763	312	167	< 0,001
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	796	11	73	2	< 0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1935	438	249	127	< 0,001
Вірус простого герпесу I або II типу	2119	21	296	5	< 0,001
Cytomegalovirus	1318	9	173	3	< 0,001
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	2947	532	198	94	< 0,001

повідний механізм є поєднанням не тільки з реплікацією і персистенцією вірусу папіломи людини, а і з порушенням цілісності слизових оболонок унаслідок розвитку місцевих дисбіотичних розладів. Імовірно, тривале персистування окремих видів бактеріальних агентів змінює фізіологію і морфологію інфікованих клітин слизової оболонки уrogenітального тракту. Проте можливість впливу відповідного патогенетичного механізму на встановлений нами асоціативний взаємозв'язок поєднаної інфікованості ВПЛ та мікоплазмами, уреоплазмами, хламідіями і гарднерелами потребує подальшого поглибленого дослідження.

Медико-соціальне значення проблеми, пов'язаної з інфекціями, які передаються переважно статевим шляхом, зумовлює актуальність проведення епідеміологічних та соціально-поведінкових досліджень, спрямованих на визначення значущих чинників ризику цих захворювань, зокрема уrogenітальної папіломавірусної інфекції. Доцільність проведення соціально-демографічного, психологічного та біологічного досліджень пояснюється тим, що психологічні особливості, рівень свідомості, загальної та сексуальної культури визначають поведінку людини у взаємовідносинах з протилежною статтю.

Нами проведено анонімне анкетування обстежених жінок, хворих на ПВПІ з різними формами перебігу захворювання, зокрема клінічну (продуктивну), субклінічну та латентну (безсимптомну), яке передбачало визначення уявлення в інфікованих осіб про шляхи передачі, клінічний перебіг і ускладнення папіломавірусної інфекції, а також встановлення соціально-поведінкових та психологічних реакцій пацієнтів за умов їхньої інформованості щодо наявності захворювання. Отримані дані необхідно враховувати при розробці протиепідемічних заходів, а та-

кож при проведенні цілеспрямованої санітарно-освітньої роботи та пропагуванні здорового способу життя.

Розроблена нами анкета для жінок, у яких діагностовано ПВПІ, містила запитання, які дають змогу визначати певні епідеміологічно значущі чинники, що сприяють розповсюдженню захворювання, та особливості його клінічного перебігу, а також соціальний статус пацієнток та їхню реакцію на виникнення і перебіг інфекції.

Комплексне анкетне, клініко-лабораторне, імунологічне і спеціальне дослідження проведено у 107 жінок з діагностованою ПВПІ. За віком хворі розподілилися таким чином:

- 18–24 роки – 34 (31,8 %);
- 25–29 років – 38 (35,2 %);
- 30–34 роки – 19 (18,4 %);
- 35–39 років – 9 (8,6 %);
- 40–44 роки – 5 (5,1 %);
- 45–49 років – 2 (1,9 %).

Отже, ПВПІ частіше реєструється серед осіб найбільш активного сексуального та репродуктивного віку (від 18 до 35 років). Загальна чисельність пацієнтів цієї вікової категорії становила 91 (85,4 % від усіх обстежених хворих на ПВПІ). Провідною причиною, яка спонукала хворих звернутися до лікаря-дерматовенеролога, було виникнення генітальних бородавок різних типів, що локалізувалися на шкірі та слизових оболонках зовнішніх статевих органів, а також на ділянках промежини та ануса. У ранні терміни від початку виникнення відповідних клінічних проявів папіломавірусної інфекції (до 1 міс) для проведення обстеження звернулося тільки 27,6 % хворих.

За сімейним станом обстежені жінки, хворі на папіломавірусну інфекцію, розподілялися так: незаміжні – 51 (47,3 %), заміжні – 35 (32,7 %), розлучені – 21 (20 %).

За соціальним статусом контингент обстежених хворих жінок складався з робітниць промислових підприємств (12 %), службовців (8 %), студенток (14 %), тимчасово непрацюючих (23 %), домогосподарок (19 %), жінок, які займаються торговельним бізнесом (18 %), осіб, які займаються комерційним сексом (6 %).

Згідно з даними анамнезу встановлено, що у 25 (23,2 %) обстежених хворих менструації з'явилися у підлітковий період (від 12 до 13 років), у 50 (46,7 %) — від 13 до 14 років, у 28 (26,8 %) — від 14 до 15 років, у 4 (3,3 %) — від 15 до 16 років. У 81 (76 %) обстежених жінок зареєстровано регулярний менструальний цикл, тривалість менструацій — від 3 до 5 днів. Решта хворих вказували на нерегулярність оваріально-менструального циклу, тривалість менструацій у них становила від 1 до 7 днів, менструації характеризувалися рясними або мізерними виділеннями. У переважній більшості обстежених хворих жінок тривалість менструального циклу становила від 26 до 30 днів.

Отримані результати свідчать, що наявність у обстежених хворих ПВГІ не впливає на стан менструальної функції.

Особливу увагу при збиранні даних анамнезу приділяли особливостям статевого життя. У більшості жінок, хворих на папіломавірусну інфекцію (43,8 %), початок статевих стосунків припадав на ранній вік, зокрема від 15 до 17 років, у 52,3 — від 17 до 20 років, а у 3,9 % — після 20 років.

Регулярні статеві стосунки на момент проведення обстеження мала 61 (57,3 %) жінка. 4 (3,5 %) обстежених жінок мали одного статевого партнера, 74 (69,3 %) — від 2 до 5, 29 (27,2 %) — понад 5 статевих партнерів. Ці дані узгоджуються з думкою деяких дослідників про те, що безладні статеві стосунки та часта зміна статевих партнерів є одним з провідних чинників ризику інфікування ВПЛ.

Більшість (67 %) обстежених хворих жінок вказували, що для запобігання небажаної вагітності вони застосовували безбар'єрні методи захисту, зокрема біологічний метод, внутрішньоматкові спіралі та гормональні контрацептиви. Найчастіше обстежені хворі застосовували біологічний метод, тоді як оральні контрацептиви — тільки 15,8 % жінок.

У 72 % жінок були 1–2 пологи. Решта жінок на період проведення обстеження ще не реалізували свою репродуктивну функцію. Разом з тим, 86 % обстежених жінок вказували не проведення у минулому від 1 до 3 медичних абортів.

Установлено, що 38 % обстежених жінок палили понад 10 цигарок за день. Тривалість паління у цих хворих становила від 1 до 9 років.

Проведено аналіз скарг обстежених жінок. 48 (45 %) з них скаржилися на наявність кондилом на шкірі та слизових оболонках присінки піхви, великих і малих статевих губах, а також на ділянках промежини та ануса, 32 (30 %) — на рясні виділення з піхви, а 54 (50 %) — на свербіж і печіння у піхві. У 27 (25 %) жінок скарги були відсутні.

Згідно з результатами клінічного огляду у 48 (45 %) обстежених діагностовано клінічну форму перебігу ПВГІ. Клінічна картина цієї клінічної форми характеризувалася наявністю висипки з екзофітним ростом на шкірі і слизових оболонках зовнішніх статевих органів, піхви, шийки матки, а також на ділянках промежини та ануса. У решти обстежених жінок при візуальному огляді не виявлено клінічних виявів ПВГІ.

Для визначення у цих хворих субклінічної та латентної форм перебігу папіломавірусної інфекції проведено комплексне кольпоскопічне, цитологічне та гістологічне дослідження.

Елементи висипки з екзофітним ростом на шкірі та слизових оболонках на ділянках зовнішніх статевих органів у 48 хворих на клінічну форму ПВГІ характеризувалися розростанням сполучної тканини, мали неправильну форму та контури. Морфологічно ці висипання були представлені поодинокими або численними вузликами різного діаметра, які здійснювалися над поверхнею шкіри або слизових оболонок. У більшості хворих цієї групи відповідні елементи шкірної висипки мали тонку ніжку, рідше — широку основу.

У частини хворих колір забарвлення елементів висипки не відрізнявся від кольору ділянок оточуючої незміненої шкіри або слизових оболонок, у решти при локалізації на шкірі вони були коричневими або сірими, на слизових оболонках — рожевими або червоними.

На поверхні окремих гострокінцевих кондилом, розташованих на шкірі, спостерігалось ороговіння без виразкування. Папіломатозні елементи висипки, розташовані на шийці матки, мали опуклу неправильну форму та різні розміри.

Гістологічна картина гострокінцевих кондилом характеризувалася наявністю папіломатозу і розростання дермальних піптіків різної форми та розміру. У стромі дермальних піптіків спостерігали ангиоматоз різного ступеня вираженості, а також периваскулярну інфільтрацію гістіо-лімфоцитарного характеру. Реєстрували також наявність міжсочкових розростань плескатої епітелію зі збереженням диференціювання шарів та виразними міжклітинними містками. Акантолітичні тяжі епітелію достатньо глибоко проникають у дерму, що у деяких випадках супровод-

жувалось ознаками дискератозу. У шипуватому шарі епітелію досить часто виявляли клітини із перинуклеарною вакуолізацією, зморщеними пікнотичними ядрами — койлоцити.

Важливе значення для оцінки об'єктивних симптомів ПВГІ в обстежених жінок мав стан шийки матки. Клінічні ознаки цервіциту виявлено у 78 % хворих, псевдоерозії — у 26 %, ретенційні кісти — у 21 % обстежених жінок.

Нормальна кольпоскопічна картина зареєстрована у 17,4 % обстежених жінок. У решти жінок при кольпоскопічному обстеженні діагностовано доброякісні зміни слизової оболонки шийки матки (фонові зміни): у 82 % пацієток — ектопію, у 73 % — цервіцит, у 6,2 % — ендометріоз, у 2,9 % — рубцеву дистрофію, у 5,8 % — поліпи. Крім того, у 4 пацієток виявлено зміни слизової оболонки шийки матки, підозрілі щодо наявності злоякісної трансформації (йод-негативні ділянки, лейкоплакія).

Згідно з результатами дослідження цитологічних змін у більшості обстежених жінок (78 %) виявлено відхилення від нормального епітеліального складу мазків із піхвової ділянки шийки матки та цервікального каналу. У більшості випадків при дослідженні матеріалу із піхвової ділянки шийки матки зафіксовано доброякісні зміни клітин, притаманні ектопії із зоною перетворення та реактивного запалення.

Гістологічна картина мазків, взятих із ділянок кондиломатозних висипань на шийці матки та піхви хворих жінок, характеризувалася вакуолізацією цитоплазми (койлоцитоз), збільшенням розмірів ядер клітин, наявністю дискератоцитів та багатоядерних клітин, а також суттєвим потовщенням середнього шару клітин пошкодженого епітелію.

Аналіз суб'єктивних клінічних виявів патологічного процесу, асоційованого з ПВГІ, свідчив про відсутність у більшості обстежених жінок специфічної симптоматики. При цьому у більшості жінок переважала симптоматика супутніх уrogenітальних інфекцій. Разом з тим, виникнення кондилом на шкірі та слизових оболонках зовнішніх статевих органів у 48 (45 %) обстежених жінок потребувало більш поглибленого дослідження, зокрема щодо термінів їх утворення та прогресування, а також попереднього лікування цієї клінічної форми перебігу ПВГІ.

Згідно з даними анамнезу термін існування кондилом, асоційованих з ПВГІ, які локалізувалися на шкірі та слизових оболонках, зокрема на анатомічних ділянках зовнішніх статевих органів у 48 хворих, становив від 4 місяців до 6 років. Встановлено, що 27 (56 %) з 48 хворих жінок у минулому застосовували локальні методи ліку-

вання ПВГІ, спрямовані на видалення різних типів генітальних кондилом. З цією метою 14 хворих жінок застосовували фізіо-хірургічні методи, зокрема крио-, електро-, лазеротерапію. 13 жінок для видалення генітальних бородавок використовували хіміотерапевтичні коагулянти локальної дії, зокрема препарати «Пододілін» (екстракт смоли рослинного походження), «Солкодерм» (суміш оцтової, щавлевої і молочної кислот та іонів металів з концентрованою азотною кислотою), «Колломак» (розчин, що містить 20 % саліцилової кислоти і 5 % молочної кислоти). Через короткий термін (від місяця до 4 місяців) після проведення локальної фізіо-хірургічної або хіміотерапевтичної коагуляції генітальних бородавок на сусідніх ділянках шкіри та слизових оболонок на ділянках зовнішніх статевих органів виникали нові кондиломи. Отримані анамнестичні дані щодо недостатньої ефективності проведеного фізіо-хірургічного та хіміотерапевтичного локального лікування генітальної ПВГІ, спрямованого на видалення генітальних кондилом, свідчать, що відповідні місцеві заходи можуть ліквідувати морфологічні ознаки цієї інфекції, але не забезпечують елімінації ВПЛ у тканинах шкіри та слизових оболонках.

Ураховуючи переважання статевого шляху передачі ПВГІ, це захворювання рідко перебігає ізольовано. Згідно з результатами анкетування обстежених нами хворих встановлено, що 74 % жінок у минулому страждали на різні уrogenітальні інфекції.

Нині встановлено, що у піхві практично здорової жінки міститься велика кількість мікроорганізмів, які перебувають у стані біологічної рівноваги. Функція нормальної мікрофлори піхви полягає у забезпеченні спільно з імунною системою колонізаційної резистентності, внаслідок чого у піхві є оптимальне кількісне співвідношення мікробних асоціацій.

У більшості випадків продуктивні (маніфестні) форми ПВГІ виникають як наслідок дії низки супутніх чинників, зокрема інфекційних, пов'язаних з асоційованими захворюваннями, що передаються статевим шляхом, а також змін імунного статусу організму. В зв'язку з цим усі 107 хворих на ПВГІ, які перебували під нашим спостереженням, підлягали комплексному лабораторному обстеженню на інші відомі інфекції, що передаються статевим шляхом.

Згідно з отриманими результатами у 56 (52,3 %) жінок діагностовано асоціативні інфікування ВПЛ та *Ch. trachomatis*, з них у 24 % хворих діагностовано тільки папіломо-хламідійне інфікування, а у решти, крім *Ch. trachomatis*, виявлено поєднання з іншими мікробними асоціантами,

зокрема грибами роду *Candida*, *Tr. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*.

За частотою виявлення в обстежених хворих жінок переважало поєднання папіломавірусної інфекції і бактеріального вагінозу, етіологічним чинником якого є гарднерелла. Клініко-лабораторно підтверджено наявність бактеріального вагінозу у 77 (72,4 %) обстежених жінок.

Гриби роду *Candida* у різних комбінаціях зі збудниками інших урогенітальних інфекцій виявлено у 37 (34,3 %) обстежених хворих па ПВГІ. При папілома-кандидозних асоціаціях спостерігали клінічну картину кандидозного вульвовагініту та кандидозного цервіциту.

Вірус простого герпесу другого типу виявлено у папілома-мікробних асоціаціях у 10 (8,9 %) хворих. Разом з тим клінічні вияви генітального герпесу спостерігалися тільки у 28 % хворих. Екстрагенітальну локалізацію клінічних виявів герпетичної інфекції виявлено в анамнезі у 5 (4,6 %) обстежених жінок.

Змішане папілома-трихомонадне та папілома-гонококове інфікування діагностовано відповідно у 9 (8,3 %) і 4 (3,9 %) хворих.

В обстежених жінок встановлено високий рівень змішаного інфікування, зокрема асоціації вірусу папіломи людини зі збудниками інших урогенітальних інфекцій, що свідчить про необхідність проводити комплексне лабораторне обстеження пацієнтів, у яких діагностована ПВГІ, що є важливим для розробки тактики комплексного індивідуалізованого етапного лікування цих хворих.

У частини обстежених жінок також встановлено наявність різної екстрагенітальної патології. Зокрема 28 жінок страждали на хронічні захворювання травного каналу, а 19 пацієток — на захворювання печінки та жовчовивідних шляхів. Крім того, у 13 обстежених жінок діагностовано астеновегетативний синдром, а у 4 — гіпертонічну хворобу.

Таким чином, результати комплексного клініко-лабораторного дослідження свідчать, що ПВГІ найчастіше діагностують у жінок молодого репродуктивного віку. Згідно з анамнестичними даними більшість хворих мали ранній початок статевого життя, велику кількість статевих партнерів та тривалий час застосовували гормональні контрацептиви. У більшості обстежених жінок, інфікованих ВПЛ, діагностовано мікст-інфікування збудниками інших урогенітальних інфекцій. Перебіг ПВГІ у більшості обстежених жінок відбувався на тлі патологічних змін шийки матки (цервіцит, псевдоерозії, ретенційні кисти), діагностованих під час клінічного, кольпоскопічного та цитологічного обстеження, які бу-

ли сприятливим тлом для ураження ВПЛ з можливістю трансформації у рак шийки матки.

Усі згадані чинники становлять теоретичний і практичний інтерес, зокрема щодо вжиття профілактичних заходів для обмеження розповсюдження ПВГІ.

### **Значення молекулярно-біологічного методу у діагностиці та прогнозуванні перебігу ПВГІ**

Нині доведено, що динаміка перебігу ПВГІ залежить від інфікованості різними типами ВПЛ. Установлено також, що у разі інфекції, зумовленої ВПЛ з низьким онкогенним ризиком, може відбуватися самовільна елімінація вірусу, тоді як при інфікуванні ВПЛ з високим онкогенним ризиком можлива персистенція або прогресування інфекційного процесу з розвитком цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та пухлинної трансформації [16].

Клініко-візуальний метод діагностики є найбільш простим при діагностиці ПВГІ. При огляді вульви, промежини, перианальної ділянки, шийки матки і піхви з використанням тесту з розчином Люголя та 3–5 % оцтової кислоти діагностується більшість клінічних і субклінічних форм інфекції. Разом з тим, візуальний метод не дає змоги визначати характер і прогноз перебігу патологічного процесу.

Кольпоскопія є досить інформативним методом діагностики захворювань шийки матки. При її проведенні виявляють типові екзофітні кондиломи. Кольпоскопічно вони мають характерний вигляд з пальцеподібним випинанням та петлею судини у кожній з них. Складними є виявлення кольпоскопічних ознак, притаманних субклінічній формі папіломавірусної інфекції, що зумовлено можливістю ураження ВПЛ слизових оболонок шийки матки і піхви у поєднанні з іншими доброякісними або злоякісними новоутвореннями епітелію. В зв'язку з цим діагностувати внутрішньоепітеліальні (ендофітні) кондиломи методом кольпоскопії можливо тільки за наявності виразного ороговіння або при поєднанні екзофітних та ендоепітеліальних кондилом. Згідно з даними деяких дослідників кольпоскопічні дослідження можуть давати до 50 % хибнопозитивних результатів [15].

Загальноприйнятим та розповсюдженим нині методом виявлення цервікальної онкологічної патології є цитологічний аналіз мазка. Разом з тим цей метод має низку суттєвих недоліків, зокрема складність виконання, необ'єктивність трактування результатів, складність стандартизації та високі вимоги до кваліфікації лікаря-цитолога.

Гістологічний метод діагностики ПВГІ є досить високоінформативним. Однак висока віро-

гідність неприцільного забору матеріалу, висока вартість та неможливість частого проведення обмежують його застосування.

Нині у лабораторній діагностиці ПВГІ застосовують винятково ДНК-методи. Існують три основні групи лабораторних методів визначення ДНК ВПЛ: неампліфікаційні, ампліфікаційні, сигнальні ампліфікаційні.

Серед ампліфікаційних методів найпоширенішим є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Цей метод має велике діагностичне значення і дає змогу ідентифікувати окремі види ВПЛ. Також він має суттєву прогностичну значущість, зокрема, якщо на тлі папіломавірусної інфекції спостерігається дисплазія епітелію шийки матки, то існує високий канцерогенний ризик.

Серед обстежених нами 107 жінок, інфікованих ВПЛ, клінічні вияви ураження спостерігали у 48 пацієток, субклінічну форму — у 33, латентну інфекцію — у 26.

Високий відсоток латентної та субклінічної інфекції ускладнює діагностику ПВГІ та зумовлює недооцінку ролі ВПЛ у структурі інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом.

Методом ПЛР проведено ідентифікацію типів ВПЛ у жінок з клінічною, субклінічною та латентною формою перебігу інфекції. Виявлено домінування ВПЛ з високим онкогенним ризиком при субклінічній та латентній формах перебігу ПВГІ.

Крім цього, проведено порівняння особливостей перебігу ПВГІ у обстежених жінок з урахуванням інфікованості типами ВПЛ низького (типи 6, 11) та високого (типи 16, 18, 31, 33, 35) онкогенного ризику. Клінічна форма перебігу папіломавірусної інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику мала місце у 27 (73 %) пацієток, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику — у 21 (30 %), субклінічна форма — відповідно у 8 (22 %) та 25 (36 %), латентна форма — у 2 (5 %) і 24 (34 %) пацієток.

Встановлене переважання в структурі субклінічної і латентної форм перебігу ПВГІ типів ВПЛ високого онкогенного ризику свідчить про високу здатність субклінічної та латентної інфекції у розвитку передракових і ракових захворювань.

#### **Показники стану імунітету організму хворих з різними формами перебігу ПВГІ та з урахуванням інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності**

Оцінка функціонального стану імунної системи організму хворих на інфекційні, онкологічні, алергічні та аутоімунні захворювання має важливе значення для імунодіагностики, зокрема для ідентифікації порушеної ланки імунітету,

а також для визначення прогнозу і характеру їх перебігу та розробки раціональної тактики лікування.

У захисті організму від вірусних інфекцій беруть участь різні типи імунної відповіді. Інфікування організму вірусами спричиняє активацію клітинної та гуморальної ланок імунітету. Відповідна активація антигенпрезентуючих клітин, Т- та В-лімфоцитів, а також продукція цими клітинами цитокінів сприяють формуванню специфічної антивірусної імунної відповіді [1].

Доведено, що при вірусних інфекціях зміни імунологічної реактивності організму характеризуються вторинними імунодефіцитами. При цьому виникають порушення гомеостазу, регуляції проліферації та дозрівання імунних клітин, синтезу імунорегуляторних молекул, а також пригнічення функціональної активності макрофагів і неспецифічних кілерів [3].

Для об'єктивної оцінки імунного статусу важливим є раціональний підбір параметрів дослідження, які дають змогу найбільш адекватно оцінити стан імунореактивності організму, а також визначити основні чинники розвитку захворювання.

Оцінку стану системи імунітету організму в обстежених жінок з урахуванням інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності проводили за низкою показників: показником ІФН-статусу (продукція ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\beta$  *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію, рівень сироваткового ІФН); функціональною активністю клітин фагоцитарної системи (моноцити, нейтрофіли периферійної крові); змінами показників клітинного імунітету (визначення субпопуляцій лімфоцитів і фенотипічних маркерів, які характеризують зміну функціонального стану клітин); змінами показників гуморального імунітету (вміст імуноглобулінів основних класів — IgG, IgA, IgM та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові); рівень продукції фактора некрозу пухлин (ФНП).

#### **Дослідження стану та продукції системи інтерферону**

Нині встановлено, що система інтерферону (ІФН) є найважливішим компонентом природної противірусної резистентності організму людини. До складу системи ІФН входять білки двох типів — ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\beta$  (I тип) та ІФН- $\gamma$  (II тип). Системі ІФН притаманна противірусна, імуномодуюча та антибактеріальна дія, зокрема, ІФН володіють прямою антипроліферативною і цитотоксичною дією на інфіковані вірусами клітини та пригнічують реплікацію вірусів, у тому числі ВПЛ, у клітинних культурах [3].

Згідно з даними деяких авторів [3], встановлено, що первинні та вторинні порушення системи ІФН є чинниками ризику розвитку інфекційних захворювань людини. При дослідженні інтерферонової активності в організмі хворих на деякі вірусні інфекції виявлено прямий кореляційний зв'язок між порушенням продукції ІФН та зміною показників імунітету.

Проте система ІФН у організмі хворих на ПВП є недостатньо вивченою, зокрема з урахуванням форм перебігу та інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності. Нез'ясованим є також взаємозв'язок між станом системи ІФН та клітинним і гуморальним імунітетом при різних формах перебігу ПВП, а також з урахуванням інфікованості різними типами ВПЛ.

Одним із завдань нашого дослідження було вивчення у жінок, хворих на папіломавірусну інфекцію, показників ІФН статусу, зокрема здатності лейкоцитів периферійної крові до синтезу ІФН- $\gamma$  та ІФН- $\alpha$  *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію і вміст ІФН у циркулюючій крові. Також досліджували показники клітинного і гуморального імунітету, продукцію лейкоцитарного ФНП та активність клітин фагоцитарної системи.

Імунологічні дослідження проведено у жінок з клінічною, субклінічною та латентною формами перебігу папіломавірусної інфекції, а також з урахуванням інфікованості ВПЛ різного ступеня онкогенності. До контрольної групи залучено 10 практично здорових жінок віком від 21 до 34 років.

Установлено високу здатність лейкоцитів периферійної крові практично здорових жінок до продукції ІФН- $\gamma$  *in vitro* у відповідь на дію ФГА, титр ІФН- $\gamma$  становив від 90 до 310 ОД/мл. У більшості обстежених хворих реєстрували зниження інтенсивності продукції ІФН- $\gamma$ : у 63 % обстежених жінок з клінічною формою перебігу інфекції, у 78 % — з латентною і у 100 % — з субклінічною формою.

У всіх жінок проведено дослідження рівня зниження інтенсивності продукції ІФН- $\gamma$  залежно від інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності. Установлено, що рівень  $\gamma$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів становив від 40 до 60 ОД/мл. Більш суттєве зниження виявлено у групі інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності (від 10 до 40 ОД/мл). При цьому у пацієток з діагностованою субклінічною та латентною формами перебігу інфекції зареєстровано найбільше зниження  $\gamma$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів. Середні показники логарифмічних значень титрів ІФН- $\gamma$  у

хворих з клінічною, субклінічною та латентною формами перебігу папіломавірусної інфекції зменшувалися відповідно до  $6,4 \pm 0,8$ ;  $6,2 \pm 0,5$ ;  $5,4 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ), проти  $7,6 \pm 0,6$  у практично здорових жінок.

#### Дослідження показників клітинного і гуморального імунітету

Доведено, що ІФН- $\gamma$  продукується переважно Т-лімфоцитами, зокрема  $CD4^+$ -клітинами, у відповідь на мітогенну активність за наявності допоміжних клітин — моноцитів та В-лімфоцитів. Крім цього, можливими клітинами-продуцентами ІФН- $\gamma$  є В-лімфоцити, у разі їх тривалого культивування з міогенами, О-клітини периферійної крові, які володіють цитотоксичною дією, а також клітини, які при стимуляції малими дозами мітогенів не утворюють розеток із еритроцитами барана. Згідно з літературними даними, при низці вірусних інфекцій відбувається зменшення кількості лімфоцитів і пригнічення їхньої функціональної активності, що є наслідком порушення бластної трансформації та продукції цими клітинами ІФН [3].

При дослідженні показників клітинного імунітету у жінок, хворих на ПВП, встановлено, що пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  у відповідь на ФГА супроводжувалося зміною у периферійній крові відносної та абсолютної кількості Т-хелперів ( $CD4^+$ -клітин), активних Т-клітин ( $CD3^+DR^+$ -клітин), Т-супресорів ( $CD8^+$ -клітин), а також  $CD19^+$ В-лімфоцитів та В-клітин, які експресували активаційні антигени  $DR^+$ . У 37 % обстежених жінок з клінічною формою перебігу, а також у 22 % — з латентною, в яких продукція ІФН- $\gamma$  не була порушена, кількість  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  та  $CD3^+DR^+$ Т-клітин відповідала такій у пацієнтів групи контролю. Частка  $CD19^+$  та  $CD3^+DR^+$ В-лімфоцитів у крові цих пацієток також була в межах норми. Відношення  $CD4^+/CD8^+$  не відрізнялося щодо групи контролю (табл. 2).

У групі жінок з клінічною формою перебігу інфекції, у яких здатність лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  була порушена, зареєстровано недостовірну тенденцію до зниження рівня  $CD3^+DR^+$ -клітин. Частка  $CD8^+$ Т-лімфоцитів у крові цих хворих була на рівні показників контрольної групи, а відношення  $CD4^+/CD8^+$  знижувалося до  $1,3 \pm 0,2$  (у групі контролю цей показник становив  $1,7 \pm 0,19$ ).

У групі жінок з латентною формою перебігу папіломавірусної інфекції, лейкоцити яких продукували зменшену кількість ІФН- $\gamma$  порівняно з контролем, частка  $CD4^+$  у крові зменшувалася щодо відповідного показника контрольної групи

Таблиця 2. Рівень T- та В-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій у крові залежно від форми перебігу ПВГІ

Показник		Група контролю	Клінічна форма		Латентна форма		Субклінічна форма
Рівень продукції ІФН- $\gamma$		Норма	У межах норми	Знижений	У межах норми	Знижений	Знижений
CD3 <sup>+</sup>	%	70,0 $\pm$ 5,6	66,4 $\pm$ 3,2	64,5 $\pm$ 3,7	67,4 $\pm$ 7,3	67,8 $\pm$ 5,2	68,2 $\pm$ 6,7
	10 <sup>9</sup> /л	1398,4 $\pm$ 118,3	1410,5 $\pm$ 246,1	1219,4 $\pm$ 213,2	1341,7 $\pm$ 237,4	1313,7 $\pm$ 218,3	1241,2 $\pm$ 214,2
CD4 <sup>+</sup>	%	42,3 $\pm$ 2,6	39,3 $\pm$ 8,2	36,4 $\pm$ 8,4	41,1 $\pm$ 1,7	36,7 $\pm$ 2,3	35,9 $\pm$ 3,2*
	10 <sup>9</sup> /л	838,9 $\pm$ 123,1	841,2 $\pm$ 194,2	615,4 $\pm$ 127,0	814,7 $\pm$ 97,4	679,8 $\pm$ 129,4	724,3 $\pm$ 98,5*
CD8 <sup>+</sup>	%	25,8 $\pm$ 2,9	30,7 $\pm$ 2,4	27,3 $\pm$ 5,8	26,4 $\pm$ 3,2	27,4 $\pm$ 2,3	28,1 $\pm$ 3,2*
	10 <sup>9</sup> /л	506,8 $\pm$ 83,2	612,7 $\pm$ 63,8	509,3 $\pm$ 124,1	491,8 $\pm$ 96,4	529,7 $\pm$ 121,4	519,2 $\pm$ 96,4*
CD3 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	%	6,1 $\pm$ 1,9	7,4 $\pm$ 2,1	4,9 $\pm$ 2,2*	6,0 $\pm$ 2,3	4,3 $\pm$ 1,8*	4,3 $\pm$ 1,7*
	10 <sup>9</sup> /л	130,7 $\pm$ 10,8	172,4 $\pm$ 32,1	76,9 $\pm$ 24,3	119,2 $\pm$ 27,2	66,3 $\pm$ 8,7*	60,4 $\pm$ 21,4*
CD19 <sup>+</sup>	%	8,9 $\pm$ 2,1	8,7 $\pm$ 2,6	6,8 $\pm$ 1,8	7,1 $\pm$ 2,2	7,9 $\pm$ 2,1	6,7 $\pm$ 2,4
	10 <sup>9</sup> /л	177,8 $\pm$ 31,4	196,4 $\pm$ 76,4	131,1 $\pm$ 34,1*	168,4 $\pm$ 56,0	153,1 $\pm$ 29,0	151,2 $\pm$ 34,2
CD3-DR <sup>+</sup>	%	10,3 $\pm$ 1,9	8,9 $\pm$ 2,6	8,1 $\pm$ 1,8*	9,4 $\pm$ 2,9	7,2 $\pm$ 1,3*	10,5 $\pm$ 3,8
	10 <sup>9</sup> /л	201,9 $\pm$ 65,2	191,7 $\pm$ 74,2	151,7 $\pm$ 38,4*	239,4 $\pm$ 73,1	143,7 $\pm$ 34,2*	173,1 $\pm$ 30,4

Примітка. \*  $p < 0,05$  відносно показників групи контролю.

та групи хворих з латентною формою перебігу інфекції, в яких  $\gamma$ -інтерферонотенна активність лейкоцитів була на рівні показника групи контролю. Частка клітин із фенотипом CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> у крові жінок з латентною формою перебігу інфекції та зниженою  $\gamma$ -інтерферонотенною активністю лейкоцитів також знижувалася щодо групи контролю та групи хворих з латентною формою перебігу захворювання, в яких інтенсивність синтезу ІФН- $\gamma$  була на рівні показника групи контролю. Чисельність CD8<sup>+</sup>-клітин у крові хворих з латентною формою перебігу інфекції та зниженою здатністю лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  наближалася до показника групи контролю, проте відношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> зменшувалося до 1,2  $\pm$  0,3.

У крові обстежених жінок з субклінічною формою перебігу ПВГІ, в яких виявлене найбільш суттєве пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$ , рівень CD4<sup>+</sup>-клітин зменшувався порівняно з показником групи контролю. Кількість CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>Т-лімфоцитів у пацієнток цієї групи також суттєво зменшувалася. Зниження інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- $\gamma$  у хворих цієї групи супроводжувалося недостовірною тенденцією до підвищення частки CD8<sup>+</sup>Т-лімфоцитів. Відношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> — зменшувалося до 1,47  $\pm$  0,3.

Встановлено, що пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  у хворих з клінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції супроводжувалося зменшенням у крові рівня CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів порівняно з групою конт-

ролю. При латентній та субклінічних формах перебігу інфекцій у групах жінок з порушеною  $\gamma$ -інтерферонотенною активністю лейкоцитів зареєстровано недостовірну тенденцію до зниження рівня В-лімфоцитів, які експресують CD19<sup>+</sup>-антигени.

Кількість В-лімфоцитів із фенотипом CD3-DR<sup>+</sup> у крові хворих жінок із пригніченим  $\gamma$ -інтерферонотеннозом суттєво зменшувалася у хворих з клінічною та латентною формою перебігу інфекції порівняно з групою контролю. У жінок з субклінічною формою перебігу інфекції рівень CD3-DR<sup>+</sup> лімфоцитів недостовірно зменшувався.

Ураховуючи, що В-лімфоцити є попередниками імуноглобулінсинтезуючих клітин, для встановлення можливої кореляційної залежності між порушеннями у системі ІФН та станом клітинного і гуморального імунітету у жінок з різними формами перебігу ПВГІ проведено дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів основних класів (табл. 3). Встановлено, що порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  не супроводжувалося суттєвою зміною рівня у крові імуноглобулінів відповідних класів.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що у частини хворих на ПВГІ, у яких здатність лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  не була порушеною, кількість CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>Т-клітин та CD19<sup>+</sup> і CD3-DR<sup>+</sup>В-лімфоцитів не змінювалася порівняно з відповідними показниками контрольної групи. У цих хворих істотно не змінювався вміст CD8<sup>+</sup>Т-лімфоцитів, а величина співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> була на рівні відповідних показни-

Таблиця 3. Рівень сироваткових імуноглобулінів у жінок з різними формами перебігу ПВГІ при нормальному та зниженому рівні продукції ІФН- $\gamma$ , г/л

Форма перебігу ПВГІ	Рівень продукції ІФН- $\gamma$	IgG	IgA	IgM
Клінічна	Нормальний	8,32 $\pm$ 0,6	2,24 $\pm$ 0,2*	1,53 $\pm$ 0,4
	Знижений	8,56 $\pm$ 1,4	1,64 $\pm$ 0,2	1,52 $\pm$ 0,5
Латентною	Нормальний	7,48 $\pm$ 2,7	2,6 $\pm$ 0,3*	1,17 $\pm$ 0,2
	Знижений	8,69 $\pm$ 1,9	1,57 $\pm$ 0,1	1,45 $\pm$ 0,3
Субклінічна	Знижений	8,12 $\pm$ 2,1	1,87 $\pm$ 0,5	1,32 $\pm$ 0,3
Контрольна група	Нормальний	10,8 $\pm$ 0,3	1,92 $\pm$ 0,2	1,28 $\pm$ 0,3

Примітка. \*  $p < 0,05$  відносно показників групи контролю.

ків у групі контролю, однак зареєстровано підвищення вмісту сироваткового IgA.

У групі жінок з субклінічною формою перебігу ПВГІ з встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  зареєстровано зменшення відносної та абсолютної кількості CD4<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> DR<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, а отже, і зменшення величини співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Інтенсивність синтезу ІФН- $\gamma$  була суттєво знижена у жінок, в яких зменшувалася частка CD4<sup>+</sup> та CD3<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>-клітин.

У жінок з клінічною та латентною формою перебігу папіломавірусної інфекції та встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$ , зареєстровано зменшення частки В-лімфоцитів, які експресували CD3<sup>+</sup> DR<sup>+</sup> антигени. Крім цього, у хворих з клінічною формою перебігу інфекції зафіксували зниження кількості CD19<sup>+</sup>-клітин.

В обстежених жінок з порушеною здатністю лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  у сироватці крові не зареєстровано змін вмісту імуноглобулінів основних класів (IgG, IgA, IgM). У групі хворих, в яких не виявлено порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$ , спостерігали підвищення вмісту сироваткового IgA.

#### Дослідження показників продукції лейкоцитарного ФНП

Нині доведено, що регуляція та індукція імунної відповіді значною мірою залежать від взаємодії системи ІФН з іншими цитокінами. До цитокінів, які володіють здатністю потенціювати дію ІФН, належить ФНП. Встановлено також, що ФНП і ІФН- $\gamma$  синергічно стимулюють проліферацію В-клітин та сприяють підвищенню кількості імуноглобулінсекретуючих клітин за наявності мітогенстимульованих Т-лімфоцитів, а також прискорюють міграцію нейтрофілів і секрецію ними вільного кисню та пригнічують міграцію і диференціювання макрофагів. Доведено, що ФНП- $\alpha$  є коstimулятором інтерлейкін-2-залежної продукції ІФН- $\gamma$  лейкоцитами перифе-

рійної крові. ІФН- $\gamma$  підвищує інтенсивність синтезу лейкоцитарного ФНП- $\alpha$  та ФНП- $\beta$ , індукованого інтерлейкіном-2 (ІЛ-2) або мітогенами, а також збільшує кількість рецепторів до ФНП на імунітах [3].

Результати проведених досліджень засвідчили, що у обстежених жінок, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику, з діагностованою клінічною та латентною формами перебігу папіломавірусної інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  у титрах, наближених до показників групи контролю, зареєстровано зростання спонтанної та індукованої ліпополіцукридом (ЛПЦ) продукції ФНП у культурі лейкоцитів периферійної крові. Так, рівень імунних циркулюючих тіл (ІЦТ) у спонтанному тесті у хворих з клінічною та латентною формою перебігу інфекції підвищувався і становив відповідно (23,2  $\pm$  3,4) та (29,3  $\pm$  2,9) % ( $p < 0,05$ ), проти (12,6  $\pm$  2,3) % в групі контролю; а показники ІЦТ у жінок з клінічною та латентною формою перебігу, але з нормальними показниками  $\gamma$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів зростали відповідно до (34,3  $\pm$  8,3) та (33,6  $\pm$  5,2) % ( $p < 0,05$ ) проти (25,2  $\pm$  4,3) % у контролі. Водночас активація клітин-продуцентів лейкоцитарного ФНП у жінок з клінічною формою перебігу відбувалася неповно, враховуючи, що їхній функціональний резерв (різниця між показниками ЛПЦ-стимульованого та спонтанного тестів) практично не відрізнявся від такої групи контролю. У групі хворих з латентною формою перебігу інфекції цей показник зменшувався до (4,1  $\pm$  1,6) ум. од. порівняно з (12,2  $\pm$  2,8) ум. од. у групі контролю.

У обстежених жінок, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, у яких діагностовано клінічну і латентну форму перебігу інфекції та виявлено порушення здатності лейкоцитів до синтезу ІФН- $\gamma$ , спостерігалася недостовірна тенденція до зростання показників продукції ФНП. Так, для спонтанного тесту величина ІЦТ становила (20,6  $\pm$  4,8) та (19,6  $\pm$  4,3) % ( $p > 0,05$ ) відповідно при клінічній та латентній формах

перебігу інфекції порівняно з  $(12,3 \pm 3,7) \%$  у групі контролю. При ЛПЦ-стимульованій продукції ФНП цей показник становив відповідно  $(27,2 \pm 7,4)$ ,  $(29,4 \pm 3,9)$  ( $p > 0,05$ ) і  $(25,2 \pm 4,3) \%$ . Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у хворих з клінічною та латентною формами перебігу папіломавірусної інфекції не відрізнявся суттєво від аналогічного показника контрольної групи.

У жінок, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких діагностовано субклінічну форму перебігу ПВГІ та суттєве зниження  $\gamma$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів крові, показники спонтанного та стимульованого ЛПЦ синтезу лейкоцитарного ФНП суттєво зростали. Так, інтенсивність продукції спонтанного та індукованого лейкоцитарного ФНП підвищувалася до  $(32,6 \pm 3,4) \%$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $(25,2 \pm 4,3) \%$  у контрольній групі. При субклінічній формі перебігу інфекції функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП зменшувався до  $(4,0 \pm 1,7)$  ум. од. ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих результатів свідчить про наявність певного взаємозв'язку між продукцією ІФН- $\gamma$ , ФНП, особливостями форми перебігу папіломавірусної інфекції та інфікованістю типами ВПЛ низького і високого ризику онкогенності.

У більшості обстежених жінок, інфікованих типами ВПЛ низького онкогенного ризику з клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції, а також у частини жінок з латентною формою перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  у титрах від 80 до 160 ОД/мл, інтенсивність продукції лейкоцитарного ФНП у спонтанному та стимульованому ліпополіцукридом тестах зростала. Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у відповідних хворих суттєво не відрізнявся від такого контрольної групи. Водночас у частини хворих з латентною формою перебігу інфекції та в усіх хворих із субклінічною формою перебігу інфекції, в яких діагностовано інфікування типами ВПЛ високого онкогенного ризику, зниження рівня продукції ІФН- $\gamma$  супроводжувалося суттєвим підвищенням інтенсивності спонтанного і стимульованого ліпополіцукридом синтезу лейкоцитарного ФНП, а функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у цих хворих суттєво зменшувався.

#### **Показники функціональної активності клітин фагоцитарної системи (моноцити, нейтрофіли) у жінок з різними формами перебігу папіломавірусної інфекції**

Установлено, що у жінок з клінічною (доброякісною) формою перебігу ПВГІ, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику, незалежно від рів-

ня синтезу ІФН- $\gamma$  функціональна активність моноцитів крові зростала за показником фагоцитозу, але суттєво не змінювалася за фагоцитарним індексом та показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів.

У частини хворих з латентною формою перебігу інфекції (інфікованих ВПЛ низького ризику онкогенності), лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  у титрах від 80 до 160 ОД/мл, показник фагоцитозу моноцитів зростав, проте фагоцитарний індекс був наближений до показників групи контролю. Показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів для моноцитів були на рівні показників групи контролю, але їхній функціональний резерв суттєво зменшувався. У жінок з латентною формою перебігу інфекції, інфікованих ВПЛ високого типу онкогенного ризику, зі зниженою здатністю лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$ , функціональна активність моноцитів за показниками фагоцитозу підвищувалася. При цьому фагоцитарний індекс моноцитів, а також показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів не змінювалися порівняно з контрольною групою. Функціональний резерв моноцитів за різницею між показниками ЛПЦ-стимульованого та спонтанного НСТ-тестів у хворих зі зниженою  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів зменшувався до  $(4,8 \pm 1,2)$  ум. од.

Активність моноцитів зростала також у жінок з діагностованою субклінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції та зниженою продукцією ІФН- $\gamma$ , які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності. Так, показник фагоцитозу у відповідних хворих підвищувався порівняно з групою контролю. Фагоцитарний індекс моноцитів та їхня кисеньзалежна бактерицидна активність не змінювалися порівняно з групою контролю.

Аналіз показників функціональної активності нейтрофілів у крові жінок, хворих на ПВГІ, свідчить про суттєве зростання їхньої кисеньзалежної бактерицидної активності. При цьому показники НСТ-тесту підвищувались як у хворих зі зниженою  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, так і у хворих, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  на рівні показників групи контролю. У хворих з клінічною та латентною формами перебігу папіломавірусної інфекції, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, у яких інтенсивність синтезу ІФН- $\gamma$  зменшувалася, кисеньзалежна бактерицидна активність нейтрофілів у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах зростала порівняно з показниками пацієнтів групи контролю, а також порівняно з активністю цих клітин у хворих, інфі-

кованих ВПЛ низького ризику онкогенності, у яких  $\gamma$ -інтерфероногенна активність була на рівні показників групи контролю: відповідно до  $(53,2 \pm 2,4)$  і  $(58,7 \pm 2,8)$  % ( $p < 0,05$ ) проти  $(35,7 \pm 1,4)$  і  $(42,7 \pm 3,9)$  % у хворих із зазначеними формами перебігу, в яких здатність лейкоцитів до синтезу ІФН- $\gamma$  не порушувалася, та порівняно з  $(28,7 \pm 1,2)$  % у групі контролю. При цьому показники стимульованого НСТ-тесту для нейтрофілів підвищувалися відповідно до  $(61,7 \pm 4,9)$  і  $(62,9 \pm 4,2)$  % ( $p < 0,05$ ) проти  $(44,9 \pm 2,7)$  і  $(46,1 \pm 3,10)$  % при нормальному рівні продукції ІФН- $\gamma$  та  $(37,9 \pm 2,1)$  % у групі контролю. У хворих з субклінічною формою перебігу ПВГІ, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, показники спонтанного і стимульованого НСТ-тестів для нейтрофілів підвищувалися порівняно з контрольною групою до  $(51,2 \pm 4,6)$  і  $(58,1 \pm 5,3)$  % ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих результатів засвідчив відсутність у жінок, хворих на ПВГІ, кореляційної залежності між функціональною активністю нейтрофілів за показниками фагоцитозу, фагоцитарного індексу та здатністю лейкоцитів крові до продукції ІФН- $\gamma$ . У обстежених жінок незалежно від рівня продукції ІФН- $\gamma$  лейкоцитами *in vitro* у відповідь на індукцію ФГА спостерігалася часткова активація моноцитів (за показниками фагоцитозу) та нейтрофілів (за показниками спонтанного і стимульованого НСТ-тестів) крові. У жінок з латентною формою перебігу інфекції, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, зі зниженою  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів кисеньзалежна бактерицидність нейтрофілів зростала більше (за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів).

Таким чином, у обстежених жінок, хворих на ПВГІ, пригнічувалася здатність лейкоцитів крові до продукції ІФН- $\gamma$  *in vitro* у відповідь на ФГА. Інтенсивність синтезу ІФН- $\gamma$  порушувалася у жінок, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, у яких виявлено зменшення частки CD4<sup>+</sup>- та CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-клітин у крові, а також величини співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Пригнічення продукції ІФН- $\gamma$  у обстежених хворих не супроводжувалося зміною показників гуморального імунітету. У жінок, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  у титрах на рівні показників контрольної групи, кількість CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>T-клітин та величина індексу CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> не змінювалися порівняно з контрольною групою. При цьому зареєстровано підвищення вмісту сироваткового ІФН та зростання інтенсивності синтезу ФНП. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  при клінічній (доброякісній) та латентній формах перебігу ПВГІ супроводжувалося біль-

шою активністю кисеньзалежної бактерицидної активності нейтрофілів крові.

#### **Рівень продукції ІФН- $\alpha$ у жінок, хворих на ПВГІ**

Перебіг ПВГІ в обстежених жінок характеризувався пригніченням інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- $\alpha$ . При цьому ступінь цієї пригніченості був різним залежно від форми перебігу інфекції, а також від інфікованості жінок ВПЛ низького або високого ризику онкогенності.

Установлено, що при клінічній (доброякісній) формі перебігу інфекції продукція ІФН- $\alpha$  була зниженою тільки у хворих, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності (від 80 до 160 ОД/мл). При цьому лейкоцити периферійної крові у пацієнтів групи контролю продукували ІФН- $\alpha$  в титрах від 320 до 1260 ОД/мл.

Інтерфероногенна активність лейкоцитів крові була порушеною в усіх жінок, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, з латентною та субклінічною формами перебігу ПВГІ. Середні показники логарифмічних значень титрів ІФН- $\alpha$  у жінок з клінічною, латентною та субклінічною формами перебігу папіломавірусної інфекції зменшувалися відповідно до  $8,2 \pm 0,2$ ,  $6,54 \pm 0,4$  та  $6,23 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ) проти  $9,0 \pm 0,4$  у пацієнток контрольної групи спостереження.

Нині встановлено, що клітинами-продуцентами ІФН- $\alpha$  є практично всі імуніцити. Разом з тим, основним джерелом продукції ІФН- $\alpha$  вважають клітини фагоцитарної системи – моноцити/макрофаги та В-лімфоцити. Крім цього, у відповідь на дію вірусіндукованих та туморогенних клітин ІФН- $\alpha$  продукується О-клітинами периферійної крові, які характеризуються НК-активністю [3]. Більшість дослідників заперечують значення Т-лімфоцитів у продукції ІФН- $\alpha$ . Деякі дослідники висловлюють думку щодо можливості опосередкованого значення Т-лімфоцитів у продукції ІФН- $\alpha$ , зокрема через регуляцію їх цитокінами функціональної активності клітин-продуцентів цього типу ІФН – моноцитів/макрофагів і В-клітин [1].

Згідно з отриманими результатами в обстежених жінок з клінічною, латентною та субклінічною формами перебігу ПВГІ порушення здатності лейкоцитів периферійної крові до продукції ІФН- $\alpha$  супроводжувалося частковою зміною функціональної активності моноцитів. Зокрема, у хворих з клінічною формою перебігу інфекції зростала кількість моноцитів, здатних до поглинання тест-бактерій, показник фагоцитозу моноцитів підвищувався до  $(46,8 \pm 3,9)$  % ( $p < 0,05$ ) при нормальному та зниженому рівнях синтезу ІФН- $\alpha$  проти  $(35,6 \pm 4,6)$  % у групі контролю.

Показник фагоцитозу для моноцитів зростав також у жінок з латентною та субклінічною формами перебігу папіломавірусної інфекції — до  $(47,2 \pm 2,)$  та  $(50,7 \pm 3,2) \%$  ( $p < 0,05$ ) відповідно. Активізація поглинальної функції моноцитів відбувалася неповністю, враховуючи, що їхній фагоцитарний індекс достовірно не змінювався порівняно з групою контролю. Встановлено, що у жінок з різною  $\alpha$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів кисеньзалежна бактерицидна активність моноцитів у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах, а також їхній функціональний резерв були наближені до аналогічних показників групи контролю. У жінок з субклінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції зареєстровано зниження функціонального резерву моноцитів за різницею між показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів — до  $(4,7 \pm 3,8)$  ум. од. ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $(7,0 \pm 1,0)$  ум. од. у групі контролю.

Дослідження показників функціональної активності нейтрофілів крові у обстежених хворих жінок показало, що пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\alpha$  не супроводжувалося зміною їхньої поглинальної функції. Зокрема встановлено, що у хворих жінок незалежно від рівня  $\alpha$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів активність нейтрофілів за показниками фагоцитозу та фагоцитарного індексу істотно не відрізнялася від такої групи контролю. Разом з тим, встановлено суттєве підвищення їхньої кисеньзалежної бактерицидності за показниками спонтанного та ЛПЦ-стимульованого НСТ-тестів. Зокрема, у жінок з клінічною формою перебігу ПВГІ із нормальним та зниженим рівнем продукції лейкоцитарного ІФН- $\alpha$  показники спонтанного НСТ-тесту для нейтрофілів зростали відповідно до  $(44,1 \pm 2,1)$  та  $(50,6 \pm 4,3) \%$  ( $p < 0,05$ ) проти  $(28,7 \pm 1,2) \%$  у групі контролю. У стимульованому НСТ-тесті показники бактерицидної активності нейтрофілів крові цих хворих підвищувалися до  $(54,6 \pm 4,3)$  та  $(56,4 \pm 3,7) \%$  ( $p < 0,05$ ) проти  $(37,9 \pm 2,1) \%$  у пацієнтів контрольної групи. У жінок з латентною формою перебігу папіломавірусної інфекції показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів нейтрофілів зростали відповідно до  $(49,7 \pm 5,4)$  та  $(43,5 \pm 6,2) \%$  ( $p < 0,05$ ). У хворих з субклінічною формою перебігу інфекції кисеньзалежна бактерицидність нейтрофілів за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів підвищувалася відповідно до  $(50,1 \pm 8,6)$  та  $(57,4 \pm 9,6) \%$  ( $p < 0,05$ ) проти  $(28,7 \pm 1,2)$  та  $(37,9 \pm 2,1) \%$  у пацієнтів контрольної групи.

Установлено, що у жінок, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику із клінічною фор-

мою перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- $\alpha$  у титрах 320–640 ОД/мл, функціональний резерв нейтрофілів за різницею між показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів не змінювався порівняно з такою групою контролю. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\alpha$  у хворих з клінічною і латентною формами перебігу інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику, супроводжувалося зниженням функціонального резерву нейтрофілів до  $(5,8 \pm 0,4)$  і  $(6,2 \pm 0,3)$  ум. од. ( $p < 0,05$ ) проти  $(9,2 \pm 0,9)$  ум. од. у групі контролю. У хворих із субклінічною формою перебігу інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику, також було зареєстровано недостовірну тенденцію до зниження функціонального рівня нейтрофілів.

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що у жінок, хворих на ПВГІ, незалежно від рівня синтезу ІФН- $\alpha$  було зареєстровано функціональну перебудову моноцитів і нейтрофілів периферійної крові. Привертає увагу той факт, що зниження  $\alpha$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів у хворих з різними формами перебігу ПВГІ, які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, супроводжувалося пригніченням функціонального резерву нейтрофілів за показниками стимульованого та спонтанного НСТ-тестів. Відповідні показники відображують ефекторний потенціал системи фагоцитозу, що узгоджується з уявленнями про резервні можливості імунореактивності організму людини. Це дає підставу для припущення, що порушення інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- $\alpha$  у хворих на ПВГІ пов'язане зі зниженням ефекторного потенціалу клітин фагоцитарної системи, які продукують ІФН- $\alpha$ .

#### **Показники продукції ФНП у хворих з різними формами перебігу папіломавірусної інфекції**

Отримані результати свідчать, що часткова активація моноцитів периферійної крові супроводжувалася зростанням продукції лейкоцитарного ФНП. Так, продукція ФНП лейкоцитами периферійної крові у спонтанному та стимульованому тестах за показниками ЦТГ у хворих, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику, в яких діагностовано клінічну форму перебігу папіломавірусної інфекції з високою  $\alpha$ -інтерфероногенною активністю клітин, підвищувалася відповідно до  $(19,3 \pm 2,7)$  та  $(26,7 \pm 8,6) \%$  ( $p < 0,05$ ) порівняно зі  $(12,8 \pm 2,3)$  та  $(24,8 \pm 4,5) \%$  у групі контролю. Функціональний резерв клітин — продуцентів ФНП при цьому зменшувався до  $(5,6 \pm 1,9)$  ум. од. ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $(11,7 \pm 2,9)$  ум. од. у контрольній групі. У пацієн-

ток, інфікованих ПВЛ високого онкогенного ризику, у яких діагностовано клінічну форму перебігу інфекції з нижчою порівняно з контрольною групою  $\alpha$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, показники синтезу ФНП у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах зростали відповідно до  $(24,7 \pm 2,1)$  та  $(33,7 \pm 1,9)$  % ( $p < 0,05$ ). Разом з тим, функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у цих хворих не змінювався порівняно з таким групи контролю.

У хворих з латентною формою перебігу папіломавірусної інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, рівень продукції ФНП у культурі лейкоцитів за показниками ЦТ у спонтанному та стимульованому тестах підвищувався до  $(21,6 \pm 2,3)$  % та  $(27,8 \pm 6,4)$  % ( $p < 0,05$ ) проти  $(12,8 \pm 2,3)$  та  $(24,8 \pm 4,5)$  % у групі контролю. У пацієток цієї групи також зареєстровано зменшення функціонального резерву клітин-продуцентів ФНП до  $(6,3 \pm 2,4)$  ум. од. порівняно з групою контролю.

У групі жінок, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, з субклінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції показники спонтанного та стимульованого синтезу ФНП у культурі лейкоцитів також зростали і становили  $(31,9 \pm 2,7)$  і  $(32,8 \pm 3,1)$  % ( $p < 0,05$ ). Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у пацієток цієї групи зменшувався до  $(4,6 \pm 1,6)$  ум. од. ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю.

#### **Показники клітинного та гуморального імунітету залежно від рівня продукції ІФН- $\alpha$ у хворих на ПВГІ**

Результати дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів у крові жінок з різними формами перебігу ПВГІ засвідчили, що порушення продукції ІФН- $\alpha$  у цих пацієток супроводжувалося зменшенням частки В-лімфоцитів ( $CD19^+$ ). Рівень кількості  $CD3^-DR^+$ -клітин у периферійній крові обстежених жінок також зменшувався незалежно від рівня продукції ІФН- $\alpha$ .

У жінок з клінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику із нормальною  $\alpha$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, частка  $CD3^-DR^+$ -лімфоцитів зменшувалася до  $(162,7 \pm 18,4)$  кл./мкл ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $(201,6 \pm 40,7)$  кл./мкл у групі контролю. Порушення здатності лейкоцитів до синтезу ІФН- $\alpha$  у хворих з клінічною та латентною формами перебігу інфекції, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, супроводжувалося зменшенням кількості  $CD3^-DR^+$ -клітин відповідно до  $(128,3 \pm 32,8)$  і  $(149,7 \pm 28,2)$  кл./мкл порівняно з  $(201,6 \pm 40,7)$  кл./мкл у контролі.

У хворих з субклінічною формою перебігу інфекції, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, зареєстровано недостовірну тенденцію до зниження у крові частки  $CD3^-DR^+$ -лімфоцитів. Рівень В-активованих клітин у крові жінок цієї групи становив  $(176,1 \pm 41,2)$  кл./мкл ( $p > 0,05$ ) порівняно з  $(201,6 \pm 40,7)$  кл./мкл у контрольній групі.

У жінок з різними формами перебігу папіломавірусної інфекції, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, зі зниженою  $\alpha$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, значно зменшувалася кількість  $CD4^+$  та  $CD3^+DR^+$ -лімфоцитів. У частини хворих, інфікованих ВПЛ низького ризику онкогенності, з діагностованою клінічною та латентною формами перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- $\alpha$  у титрах від 320 до 640 ОД/мл, частка  $CD4^+$  та  $CD3^+DR^+$ -клітин наближалася до відповідного показника групи контролю. У частини пацієток з клінічною формою інфекції, а також у всіх хворих з субклінічною формою перебігу ПВГІ та діагностованою інфікованістю ВПЛ високого ризику онкогенності, у яких виявлено порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\alpha$ , кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів зменшувалася відповідно до  $(673,9 \pm 164,8)$  і  $(659,4 \pm 117,3)$  кл./мкл ( $p < 0,05$ ) проти  $(837,6 \pm 123,3)$  кл./мкл у групі контролю. При латентній формі перебігу інфекції у пацієток, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, зі встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\alpha$  також спостерігалось зменшення кількості  $CD4^+$ -клітин до  $(739,4 \pm 129,7)$  кл./мкл ( $p > 0,05$ ), проте порівняно з показниками груп контролю різниця була недостовірною.

У жінок з клінічною, латентною та субклінічною формами перебігу інфекції, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, із порушенням інтерфероногенної активності лейкоцитів, також встановлено зменшення частки  $CD3^+DR^+$ -лімфоцитів — відповідно до  $(76,9 \pm 24,3)$ ,  $(88,4 \pm 26,6)$  і  $(0,8 \pm 19,7)$  кл./мкл ( $p < 0,05$ ) проти  $(129,8 \pm 11,8)$  кл./мкл у групі контролю. Рівень  $CD3^+DR^+$ -клітин у крові пацієток, інфікованих ВПЛ низького ризику онкогенності, у яких  $\alpha$ -інтерфероногенез не порушувався, наближався до такого групи контролю.

Порушення  $\alpha$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів крові у хворих, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, при клінічній та латентній формах перебігу інфекції супроводжувалося недостовірною тенденцією до підвищення в периферійній крові частки  $CD8^+$ -лімфоцитів, при цьому відношення  $CD4^+/CD8^+$  зменшувалося. Пригнічення здатності лейкоцитів до продук-

ції ІФН- $\alpha$  у хворих з клінічною формою перебігу інфекції характеризувалося недостовірною тенденцією до зниження індексу  $CD4^+/CD8^+$ . У жінок з латентною та субклінічною формами перебігу інфекції цей показник зменшувався відповідно до  $1,4 \pm 0,3$  і  $1,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $1,7 \pm 0,2$  у групі контролю.

При дослідженні показників гуморального імунітету у жінок з різними формами перебігу ПВГІ встановлено, що рівень сироваткового IgG зменшувався незалежно від рівня продукції ІФН- $\alpha$  та інфікованості пацієток типами ВПЛ різного ризику онкогенності (табл. 4).

У жінок зі зниженою  $\alpha$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, не спостерігалось зміни вмісту сироваткових IgA та IgM, тоді як у пацієток, інфікованих ВПЛ низького ризику онкогенності, з клінічною формою перебігу інфекції та нормальною  $\alpha$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів зареєстровано підвищення вмісту сироваткового IgA до  $(2,13 \pm 0,2)$  г/л ( $p < 0,05$ ) проти  $(1,42 \pm 0,15)$  г/л у групі інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, лейкоцити яких продукували ІФН- $\alpha$  у титрах нижчих порівняно з групою контролю.

Результати засвідчили, що порушення здатності лейкоцитів крові до продукції ІФН- $\alpha$  *in vitro* у відповідь на індукцію вірусу хвороби Н'юкасла (ВХН) у жінок, хворих на ПВГІ, супроводжувалося зміною показників клітинного імунітету, зокрема зниженням кількості В-клітин ( $CD19^+$ ) та В-активних лейкоцитів ( $CD3^+DR^+$ ), а також  $CD4^+$  та  $CD3^+DR^+T$ -клітин.

У обстежених жінок, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику, із клінічною формою перебігу інфекції, у яких лейкоцити продукували ІФН- $\alpha$  у титрах від 320 до 640 ОД/мл, кількість В-лімфоцитів, а також  $CD4^+$  та  $CD3^+DR^+T$ -клітин не змінювалася порівняно з показниками групи контролю. У сироватці крові цих хворих зростає вміст IgA.

Таким чином, в організмі хворих на ПВГІ відбувається порушення інтенсивності синтезу лей-

коцитарного ІФН- $\alpha$ . При цьому найнижчу здатність лейкоцитів периферійної крові до синтезу ІФН- $\alpha$  *in vitro* у відповідь на індукцію ВХН зареєстровано у жінок, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності із субклінічною (прогностично несприятливою) формою перебігу інфекції. У жінок із порушеною інтерфероногенною активністю лейкоцитів крові зменшувалася частка  $CD19^+$  та  $CD3^+DR^+B$ -клітин, а також  $CD4^+$  та  $CD3^+DR^+T$ -клітин і частково пригнічувалася функціональна активність клітин фагоцитарної системи. Зниження  $\alpha$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів супроводжувалося підвищенням інтенсивності ЛПЦ-стимульованого синтезу ФНП у культурі лейкоцитів. Разом з тим, у хворих з субклінічною (прогностично несприятливою) формою перебігу інфекції, в яких встановлено порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\alpha$ , суттєво знижувався функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП. Отримані результати свідчать, що пригнічення продукції ІФН- $\alpha$  при субклінічній формі перебігу ПВГІ може бути спричинене зниженням частки основних клітин-продуцентів цього цитокіну (В-лімфоцитів), а також зниженням їхньої активності.

#### Показники рівня сироваткового ІФН у хворих на ПВГІ

Установлено, що у більшості жінок з різними формами перебігу ПВГІ підвищувався рівень сироваткового ІФН. У пацієток групи контролю (практично здорові жінки) рівень сироваткового ІФН становив від 40 до 80 ОД/мл. У хворих з клінічною формою перебігу ПВГІ, незалежно від інфікованості ВПЛ низького або високого ризику онкогенності, зареєстровано суттєве підвищення титрів сироваткового ІФН. Так, у окремих пацієток цей показник зростає до 600 ОД/мл. У жінок з латентною формою перебігу ПВГІ рівень сироваткового ІФН становив від 80 до 320 ОД/мл, а у пацієток із субклінічною формою перебігу інфекції – від 50 до 90 ОД/мл.

Таким чином, у жінок, хворих на ПВГІ, виявлено порушення інтерферонового статусу орга-

Таблиця 4. Показники гуморального імунітету у жінок з різними формами перебігу ПВГІ

Форма перебігу ПВГІ	Рівень продукції ІФН- $\gamma$	IgG	IgA	IgM
Клінічна	Нормальний	$2,13 \pm 0,2$	$8,26 \pm 0,2^*$	$1,46 \pm 0,20$
	Знижений	$1,42 \pm 0,15$	$8,21 \pm 0,3^*$	$1,58 \pm 0,30$
Латентна	Знижений	$1,83 \pm 0,30$	$8,27 \pm 0,6$	$2,06 \pm 0,20$
Субклінічна	Знижений	$1,87 \pm 0,50$	$8,12 \pm 0,3^*$	$1,35 \pm 0,50$
Контрольна група	Нормальний	$1,83 \pm 0,26$	$10,65 \pm 0,1$	$1,35 \pm 0,20$

Примітка. \*  $p < 0,05$  відносно показників групи контролю.

нізму, що характеризувалося пригніченням здатності лейкоцитів периферійної крові до продукції ІФН- $\gamma$  та ІФН- $\alpha$  *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію. У пацієнок з прогностично несприятливою відносно ризику онкогенності субклінічною формою перебігу ПВГІ зареєстровано зменшення вмісту сироваткового ІФН порівняно з хворими з клінічною та латентною формами інфекції. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  та ІФН- $\alpha$  супроводжувалося зменшенням частки CD4<sup>+</sup> та CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>T-лімфоцитів.

У хворих на ПВГІ жінок, інфікованих типами ВПЛ високого онкогенного ризику, із супресованим  $\gamma$ -інтерфероногенезом, внаслідок перерозподілу CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> лімфоцитів зменшувалося порівняно з показниками групи контролю відношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Порушення продукції ІФН- $\alpha$  у цих хворих супроводжувалося зменшенням у периферійній крові кількості CD19<sup>+</sup>B-лімфоцитів.

Зниження рівня продукції ІФН- $\gamma$  при різних формах перебігу ПВГІ у жінок, інфікованих типами ВПЛ високого онкогенного ризику, характеризувалося зменшенням частки CD19<sup>+</sup> та CD3-DR<sup>+</sup>B клітин. Кількість CD4<sup>+</sup> та CD3<sup>+</sup>DR-T-клітин, CD19<sup>+</sup> та CD3-DR<sup>+</sup>B-клітин не змінювалося у жінок, інфікованих типами ВПЛ низького ризику онкогенності, в яких  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерфероногенна активність не порушувалась. У хворих на ПВГІ із супресованими  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерфероногенезом суттєво не змінювалися показники гуморальної імунної відповіді порівняно з пацієнтками групи контролю. У обстежених хворих жінок, лейкоцити яких продукували ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  у титрах, наближених до таких контрольної групи, зареєстровано підвищення вмісту сироваткового IgA.

#### **Показники функціональної активності клітин фагоцитарної системи у хворих на моно- та мікст-папіломавірусну генітальну інфекцію**

Клітини фагоцитарної системи — поліморфноядерні лейкоцити та моноцити/макрофаги — мають здатність видаляти з організму генетично сторонню інформацію, зокрема збудників інфекційних захворювань, наприклад, віруси, а також речовини, які утворилися при деструкції власних клітин і тканин. Крім того, ці клітини, виконуючи функцію антигенпроцесуючих і антигенпредставляючих, сприяють індукції та формуванню клітинної і гуморальної імунної відповіді. Значення поліморфноядерних лейкоцитів у специфічному імунітеті обмежується ефекторною функцією у залежних від антитіл реакціях. Клітини фагоцитарної системи є також універсальними ефекторами гемостазу, що реагують на різні порушення в організмі. За ступенем зміни фагоцитарних ре-

акцій можна оцінювати резерви імунної відповіді та визначити інтенсивність і динаміку патологічних процесів різної етіології [10].

Згідно з літературними даними та результатами власних досліджень інфікування ВПЛ досить часто має змішаний вірусно-бактеріальний характер. Аналіз результатів проведених нами досліджень засвідчив, що найпоширенішими варіантами мікст-папіломавірусного інфікування в обстежених жінок були асоціації ВПЛ із хламідіями та гарднерелами. Також встановлено, що перебіг ПВГІ залежно від нозологічних форм супутніх урогенітальних інфекцій призводив до функціональної перебудови моноцитів і нейтрофілів периферійної крові за показниками фагоцитозу та кисеньзалежної бактерицидної активності.

Згідно з отриманими нами результатами в обстежених жінок з різними формами перебігу ПВГІ не встановлено зміни чисельності клітин, здатних до фагоцитозу тест-бактерій, порівняно з показниками групи контролю. Так, при клінічній (доброякісній), латентній та субклінічній формах перебігу ПВГІ показники фагоцитозу нейтрофілів становили відповідно ( $55,7 \pm 11,8$ ), ( $56,3 \pm 12,7$ ) та ( $58,4 \pm 12,3$ ) % ( $p > 0,05$ ) порівняно з ( $53,7 \pm 8,9$ ) % у групі контролю. Разом з тим, у хворих з різними формами перебігу ПВГІ зареєстровано зменшення показників фагоцитарного індексу клітин: при клінічній (доброякісній) формі — до  $5,2 \pm 0,6$ , при латентній — до  $5,4 \pm 0,8$ , при субклінічній — до  $4,9 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) проти  $7,1 \pm 1,2$  у групі контролю. При порівнянні показників стану функціональної активності нейтрофілів периферійної крові в обстежених жінок, хворих на моно- та мікст-ПВГІ, зокрема при діагностуванні у них супутніх урогенітальних інфекцій (хламідіоз, гарднерельоз, трихомоніаз та ін.), за показником фагоцитозу поглинальна функція нейтрофілів суттєво не відрізнялася від такої групи контролю, але змінювався їхній фагоцитарний індекс. Так, у хворих з клінічною та латентною формами перебігу ПВГІ із моно- та мікст-інфекцією фагоцитарний індекс нейтрофілів зменшувався відповідно до  $4,6 \pm 0,8$  і  $5,8 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ) проти  $7,1 \pm 1,2$  у групі контролю. При цьому у хворих на моно-ПВГІ фагоцитарний індекс нейтрофілів зменшувався порівняно з хворими на мікст-ПВГІ — відповідно  $4,6 \pm 0,7$  та  $5,8 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ). При субклінічній (прогностично онкогенно несприятливій) формі перебігу моно-ПВГІ зареєстровано тенденцію до підвищення показника фагоцитарного індексу нейтрофілів, але порівняно з відповідним показником у групі контролю він залишався зниженим. У хворих з субклінічною формою перебігу моно-ПВГІ фагоцитарний індекс становив  $5,8 \pm 2,3$

( $p < 0,05$ ). У жінок з мікст-ПВГІ зареєстровано тенденцію до зниження фагоцитарного індексу порівняно з аналогічними показниками групи контролю та хворих з клінічною і латентною формами перебігу захворювання, в яких діагностовано супутні уrogenітальні інфекції. При субклінічній формі перебігу мікст-ПВГІ фагоцитарний індекс нейтрофілів становив  $4,9 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ).

Перебіг ПВГІ супроводжувався також зміною поглинальної функції моноцитів крові. Зокрема, у обстежених хворих зареєстровано підвищення фагоцитарної активності моноцитів за показником фагоцитозу, а частка фагоцитуючих клітин серед моноцитів периферійної крові була більшою порівняно з пацієнтками групи контролю. При клінічній, латентній та субклінічній формах перебігу ПВГІ показник фагоцитозу для моноцитів підвищувався відповідно до ( $46,7 \pm 3,1$ ), ( $48,6 \pm 3,9$ ) і ( $51,2 \pm 4,6$ ) % ( $p < 0,05$ ) порівняно з ( $36,4 \pm 4,6$ ) % у групі контролю. При цьому не встановлено кореляційної залежності між зростанням поглинальної активності моноцитів за показником фагоцитозу та нозологією супутньої уrogenітальної інфекції.

Активация поглинальної функції моноцитів периферійної крові у хворих на ПВГІ була неповною, фагоцитарний індекс цих клітин залишався на рівні показників групи контролю. Так, при клінічній, латентній та субклінічній формі перебігу ПВГІ цей показник становив відповідно  $3,5 \pm 0,8$ ,  $3,6 \pm 0,9$  та  $3,9 \pm 0,7$  ( $p > 0,05$ ) проти  $3,5 \pm 0,6$  у групі контролю.

При мікст-ПВГІ у жінок з різними формами перебігу захворювання показники фагоцитарного індексу моноцитів були на рівні відповідних показників пацієнток групи контролю, тоді як у хворих на моно-ПВГІ зареєстровано зростання фагоцитарного індексу моноцитів. Так, при клінічній (доброякісній) та латентній формах перебігу моно-ПВГІ цей показник становив відповідно  $3,2 \pm 0,7$  і  $3,8 \pm 0,9$  ( $p > 0,05$ ) порівняно з  $3,5 \pm 0,6$  у контролі, а при субклінічній формі —  $4,5 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $3,4 \pm 0,8$  у хворих на субклінічну форму мікст-ПВГІ.

Таким чином, зміни фагоцитарної функції нейтрофілів і моноцитів периферійної крові у жінок, хворих на ПВГІ, були різноспрямованими. Зокрема, зареєстровано пригнічення поглинальної активності нейтрофілів за фагоцитарним індексом та часткове збільшення фагоцитарної функції моноцитів за показником фагоцитозу. У хворих на мікст-ПВГІ не встановлено залежності між поглинальною активністю нейтрофілів і моноцитів та нозологіями супутніх уrogenітальних інфекцій. Разом з тим, у хворих на субклінічну (прогностично несприятливу щодо ри-

зику онкогенності) форму перебігу моно-ПВГІ зареєстровано тенденцію до зростання фагоцитарного індексу нейтрофілів і вірогідне підвищення цього показника для моноцитів. Можна припустити, що відповідні показники є виявом адаптаційно-компенсаторної реакції організму, яка може виникати при хронічному перебігу папіломавірусного запального процесу.

#### **Порівняльна характеристика показників клітинного імунітету у хворих на моно- та мікст-ПВГІ**

Згідно з даними деяких авторів, у осіб з дисфункцією клітинного імунітету, зокрема після проведення імуносупресивної терапії, а також у хворих на деякі інфекційні захворювання, зростає рівень захворюваності на папіломавірусну інфекцію [22]. У зв'язку з цим висловлюється думка, що порушення клітинного імунітету є одним із чинників, які спричиняють перехід латентної та субклінічної форми перебігу ПВГІ у злоякісну трансформацію інфікованих ВПЛ епітеліальних клітин слизової оболонки статевих органів [26]. Однак механізми формування порушень клітинної відповіді при ПВГІ досі остаточно не з'ясовані.

Одним із методів оцінки стану системи клітинного імунітету є визначення співвідношення субпопуляцій лімфоцитів крові та фенотипових маркерів, які характеризують зміну функціонального стану клітин.

Проведений нами порівняльний аналіз частки лейкоцитів у периферійній крові практично здорових жінок (група контролю) та жінок з різними формами перебігу ПВГІ не виявив достовірної різниці. У крові обстежених хворих жінок не змінювалася також відносна та абсолютна кількість лімфоцитів порівняно з показниками групи контролю.

Інформативним критерієм щодо стану імунореактивності організму в обстежених жінок з різними формами перебігу ПВГІ бул визначення в периферійній крові частки Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ ), а також їхніх субпопуляцій — Т-хелперів ( $CD4^+$ ), Т-супресорів ( $CD8^+$ ) та Т-клітин, які експресують активаційні антигени  $CD3^+DR^+$ .

Установлено, що кількість  $CD3^+$ -клітин змінювалася лише у хворих з клінічною формою перебігу ПВГІ. У крові пацієнток цієї групи частка  $CD3^+$ -лімфоцитів зменшувалася до ( $1167,8 \pm 213,5$ ) кл./мкл ( $p < 0,05$ ) порівняно з ( $1398,4 \pm 118$ ) кл./мкл у групі контролю. У хворих з латентною та субклінічною формами перебігу ПВГІ рівень  $CD3^+$ -клітин був близьким до такої групи контролю і становив відповідно ( $1313,7 \pm 218,3$ ) та ( $1241,2 \pm 214,2$ ) кл./мкл ( $p > 0,05$ ).

Нами було також проведено дослідження рівня субпопуляцій клітин у периферійній крові жінок з різними формами перебігу ПВГІ при моно- та мікст-інфекції (табл. 5).

Зменшення кількості CD3<sup>+</sup>-клітин у периферійній крові жінок з клінічною формою перебігу ПВГІ було пов'язане із супутнім мікст-інфекційним ураженням уrogenітального тракту. Разом з тим, рівень CD3<sup>+</sup>-клітин у пацієток цієї групи із моно-папіломавірусним інфікуванням не змінювався порівняно з такою групи контролю.

Рівень CD4<sup>+</sup>-клітин у хворих з різними формами перебігу ПВГІ зменшувався як при моно-, так і при супутньому мікст-інфікуванні. При цьому найбільше зниження частки CD4<sup>+</sup>-клітин зареєстровано у групі жінок з субклінічною формою перебігу ПВГІ та мікст-ВПЛ інфікуванням.

Вміст CD8<sup>+</sup>-клітин у периферійній крові обстежених жінок з різними формами перебігу ПВГІ підвищувався, найбільше підвищення цього показника зареєстровано у хворих із моно-ВПЛ інфікуванням.

Відношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> при клінічній та субклінічній формах перебігу ПВГІ зменшувалося, а при латентній формі — було в межах контрольних величин.

При попередньому дослідженні антигенного ландшафту лімфоцитів периферійної крові в обстежених хворих жінок встановлено негативний вплив папіломавірусної інфекції на рівень Т-лімфоцитів, які експресують CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-антигени. При цьому у хворих з клінічною формою перебі-

гу ПВГІ кількість CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-клітин у крові практично не змінювалася порівняно з групою контролю, а при латентній та субклінічній формі перебігу інфекції цей показник суттєво зменшувався порівняно з контрольною групою. Зменшення кількості CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-клітин не було пов'язаним з наявністю супутніх уrogenітальних інфекцій. Дані табл. 6 дані свідчать, що рівень CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-клітин зменшувався лише у хворих на моно-ПВГІ.

Кількість В-клітин із фенотипом CD19<sup>+</sup> у групі жінок з клінічною формою перебігу ПВГІ та моно-інфікованістю, а також у пацієток з латентною та субклінічною формами перебігу ПВГІ із моно- та мікст-інфікованістю була в межах показників групи контролю. Разом з тим, у групі хворих з клінічною формою перебігу ПВГІ та мікст-інфікованістю рівень CD19<sup>+</sup>-клітин знижувався. Також встановлено, що у жінок з різними формами перебігу ПВГІ при моно- та мікст-інфікуванні рівень В-лімфоцитів, які експресують активаційні CD3-DR<sup>+</sup>-антигени, істотно не змінювався порівняно з контрольною групою.

У периферійній крові жінок із субклінічною формою перебігу інфекції знижувався рівень Т-лімфоцитів, які експресують активаційні CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-антигени. Імовірно, це має певне несприятливе прогностичне значення щодо онкогенного ризику. Встановлено також, що зниження частки CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-клітин не пов'язане з наявністю у частини хворих на ПВГІ мікст-інфікування іншими уrogenітальними інфекціями.

Таблиця 5. Рівень Т- та В-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій у крові жінок з різними формами перебігу ПВГІ при моно- та мікст-інфікуванні іншими уrogenітальними інфекціями

Показник	Група контролю	Клінічна форма		Латентна форма		Субклінічна форма		
		Моно-ПВГІ	Мікст-ПВГІ	Моно-ПВГІ	Мікст-ПВГІ	Моно-ПВГІ	Мікст-ПВГІ	
CD3 <sup>+</sup>	%	70,0 ± 5,6	66,8 ± 5,7	63,9 ± 6,7*	70,6 ± 5,1	64,9 ± 7,1	72,8 ± 5,3	64,7 ± 5,4
	10 <sup>9</sup> /л	1398,4 ± 118,3	1319,3 ± 127,2	1097,8 ± 167,3*	1411,8 ± 269,2	1219,2 ± 279,3	1329,7 ± 201,6	1167,1 ± 274,5
CD4 <sup>+</sup>	%	42,3 ± 2,6	38,2 ± 2,9	34,4 ± 7,8*	40,2 ± 2,3	33,8 ± 3,2	40,5 ± 6,3	35,8 ± 4,6*
	10 <sup>9</sup> /л	838,9 ± 123,1	709,2 ± 86,4	586,7 ± 174,3*	759,8 ± 87,3	584,3 ± 96,4	763,5 ± 95,6	697,2 ± 93,4*
CD8 <sup>+</sup>	%	25,8 ± 2,9	28,6 ± 3,2	29,3 ± 3,8	28,2 ± 3,6	26,9 ± 5,8	29,8 ± 3,6	27,2 ± 3,6
	10 <sup>9</sup> /л	506,8 ± 83,2	587,2 ± 78,4	598,9 ± 97,2	547,1 ± 112,3	493,2 ± 89,3	512,1 ± 83,6	489,8 ± 93,4
CD3 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	%	6,1 ± 1,9	5,9 ± 3,2	7,1 ± 2,3	4,7 ± 1,3*	5,8 ± 2,4	3,9 ± 0,4*	6,0 ± 1,8
	10 <sup>9</sup> /л	130,7 ± 10,8	117,6 ± 64,6	139,6 ± 69,3	89,3 ± 21,3*	112,7 ± 57,6	69,9 ± 18,4*	75,6 ± 19,2
CD19 <sup>+</sup>	%	8,9 ± 2,1	7,8 ± 1,8	7,3 ± 2,8*	9,9 ± 2,3	8,7 ± 2,4	7,9 ± 3,8	10,6 ± 3,9
	10 <sup>9</sup> /л	177,8 ± 31,4	161,6 ± 69,2	123,9 ± 41,3	145,2 ± 54,6	161,9 ± 42,4	138,9 ± 55,3	177,1 ± 62,3
CD3-DR <sup>+</sup>	%	10,3 ± 1,9	7,8 ± 2,1*	9,1 ± 2,6	8,9 ± 2,6	9,2 ± 1,9	9,7 ± 4,2	12,2 ± 4,8
	10 <sup>9</sup> /л	201,9 ± 65,2	159,6 ± 62,3	161,7 ± 43,7	203,8 ± 74,2	147,2 ± 73,2	174,2 ± 61,3	193,7 ± 63,2

Примітка. \* p < 0,05 відносно показників групи контролю.

Проведеними дослідженнями встановлено, що зменшення рівня CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-клітин у крові хворих з субклінічною формою перебігу ПВГІ супроводжувалося тенденцією до зниження кількості CD4<sup>+</sup>-клітин. Найнижчу частку CD4<sup>+</sup>-клітин виявлено у хворих цієї групи із супутнім мікст-інфікуванням іншими уrogenітальними інфекціями. У периферійній крові хворих з різними формами перебігу ПВГІ та моно-інфікуванням зростає рівень CD8<sup>+</sup>-клітин. Також встановлено, що перерозподіл CD4<sup>+</sup>- та CD8<sup>+</sup>-клітин у хворих з різними формами перебігу ПВГІ призводив до зменшення величини CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> порівняно з показниками групи контролю. Рівень CD19<sup>+</sup>- та CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>-клітин в обстежених хворих на ПВГІ суттєво не відрізнявся від такої групи контролю.

#### Стан показників гуморального імунітету у хворих на моно- та мікст-ПВГІ

Дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів основних класів – IgA, IgM і IgG, а також їхнього співвідношення є важливим для проведення комплексного аналізу імунного статусу організму з метою оцінки В-системи імунітету. Отримані результати свідчили про зміни рівня та співвідношення цих сироваткових імуноглобулінів у жінок з різними формами перебігу ПВГІ. Так, у сироватці крові хворих з клінічною та латентною формами перебігу ПВГІ рівень IgG знижувався відповідно до  $(8,56 \pm 1,4)$  і  $(8,69 \pm 1,9)$  г/л ( $p < 0,05$ ) проти  $(10,8 \pm 0,3)$  г/л у пацієнток групи контролю. Вміст сироваткового IgG у хворих із субклінічною формою перебігу ПВГІ зменшувався більш суттєво – до  $(8,12 \pm 2,1)$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Установлено, що при клінічній, латентній та субклінічній формах перебігу інфекції у пацієнток із моно-інфікуванням ВПЛ спостерігалася недостовірною тенденція до зниження вмісту IgG, тоді як у хворих на мікст-ПВГІ виявлено відмінності у рівні IgG залежно від форми перебігу папіломавірусної інфекції (табл. 6).

У пацієнток з клінічною формою перебігу захворювання та мікст-ВПЛ-інфікованістю вміст IgG у сироватці крові був на рівні показників контролю, а при латентній та субклінічній формах перебігу інфекції цей показник зменшувався.

При визначенні рівня сироваткового IgA в обстежених хворих з різними клінічними формами перебігу ПВГІ, а також при порівнянні цих показників у групах пацієнток із моно- та мікст-ВПЛ-інфікуванням встановлено відсутність суттєвих відмінностей порівняно з групою контролю.

У хворих на ПВГІ не виявлено суттєвої різниці у вмісті сироваткового IgM залежно від мікст-чи моно-інфікування.

Отримані результати свідчать, що у жінок, хворих на ПВГІ, порівняно з практично здоровими особами змінюється співвідношення імуноглобулінів основних класів – IgG, IgA і IgM. Так, у хворих з різними формами перебігу ПВГІ при незмінному рівні IgA і IgM у сироватці крові залежно від форми перебігу захворювання зменшується вміст IgG. Це свідчить про переключення синтезу імуноглобулінів із IgM на IgG, що є необхідним для регуляції рівня продукції специфічних антитіл. Відомо, що основна маса синтезованих антитіл належить до класу G. Встановлено зниження вмісту сироваткового IgG у обстежених жінок із ВПЛ моно-інфікуванням, у яких було діагностовано клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ, та певне підвищення його рівня у хворих із субклінічною (прогностично онкогенно несприятливою) формою перебігу інфекції, ймовірно, відбуваються внаслідок адаптаційно-компенсаторної реакції організму. Зменшення вмісту сироваткового IgG у хворих на ПВГІ із супутнім мікст-інфікуванням іншими уrogenітальними інфекціями є прогностично несприятливою ознакою для подальшого перебігу захворювання, з огляду на те, що IgG володіє високою нейтралізуючою здатністю щодо вірусів і бактерій.

Таблиця 6. Показники вмісту сироваткових імуноглобулінів у хворих на моно- та мікст-ПВГІ, г/л

Форма перебігу ПВГІ		IgG	IgA	IgM
Клінічна	Моно-інфікування	$7,9 \pm 2,9^*$	$1,82 \pm 0,3$	$1,43 \pm 0,3$
	Мікст-інфікування	$9,6 \pm 2,8$	$1,96 \pm 0,4$	$1,58 \pm 0,4$
Латентна	Моно-інфікування	$9,3 \pm 0,24$	$2,1 \pm 0,6$	$1,46 \pm 0,3$
	Мікст-інфікування	$7,4 \pm 2,3^*$	$1,6 \pm 0,4$	$1,39 \pm 0,3$
Субклінічна	Моно-інфікування	$8,6 \pm 2,6$	$1,8 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,4$
	Мікст-інфікування	$7,2 \pm 1,9^*$	$1,9 \pm 0,5$	$1,86 \pm 0,3$
Контрольна група		$10,8 \pm 0,3$	$1,92 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,3$

Примітка. \*  $p < 0,05$  відносно показників групи контролю.

### Рівень циркулюючих імунних комплексів при моно- та мікст-ПВГІ

Нині встановлено, що ендо- або екзогенні ендогени можуть утворювати в організмі циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) з відповідними антигенами. Це може призводити до формування системних та органних патологічних процесів у зв'язку з тим, що антитіла, які входять до складу ЦІК, здатні запускати каскад активації комплемента та впливати на функціональну активність імунокомпетентних клітин, зв'язуючись з їх Fc-рецепторами.

Отримані нами результати свідчать, що у жінок, хворих на моно- та мікст-ПВГІ, незалежно від форми перебігу інфекції, а також від інфікованості типами ВПЛ низького або високого ризику онкогенності, у сироватці крові підвищувався рівень ЦІК. Так, у хворих з клінічною, латентною та субклінічною формами перебігу ПВГІ цей показник становив відповідно  $(89,6 \pm 8,0)$ ,  $(90,7 \pm 9,6)$  та  $(81,2 \pm 8,7)$  од. опт. густ. ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $(41,9 \pm 6,5)$  од. опт. густ. у пацієнток групи контролю.

Також встановлено, що у хворих на ПВГІ вміст ЦІК зростає незалежно від моно- або мікст-інфікування супутніми уrogenітальними інфекціями. Так, при клінічній формі перебігу ПВГІ у жінок із моно- та мікст-інфекцією цей показник збільшувався відповідно до  $(88,7 \pm 6,3)$  і  $(89,8 \pm 9,4)$  од. опт. густ. ( $p < 0,05$ ), при латентній формі перебігу захворювання — відповідно до  $(98,3 \pm 6,1)$  і  $(101,2 \pm 7,2)$  од. опт. густ. ( $p < 0,05$ ), при субклінічній формі перебігу — до  $(80,7 \pm 8,4)$  і  $(82,9 \pm 6,7)$  ( $p < 0,05$ ) од. опт. густ.

### Вміст ІФН та ФНП у секреті слизової оболонки шийки матки жінок, хворих на ПВГІ

Нині встановлено, що локальна імунна відповідь є першим механізмом інактивації інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом. Суттєву роль у розвитку місцевого імунітету при запальних процесах уrogenітального тракту відіграють інтраепітеліальні лімфоцити, кератиноцити, клітини Лангерганса, а також присутні у секретах слизових оболонок секреторний IgA, лізоцим, лактоферин, пропердин [18]. Враховуючи наявність широкого спектра імунних клітин та біологічно активних речовин у слизових оболонках і секретах уrogenітального тракту, відбувається розвиток самостійних реакцій на системне та локальне проникнення антигену.

Згідно з даними деяких авторів, у жінок, хворих на ПВГІ, у ділянках слизових оболонок, уражених ВПЛ, зменшується кількість CD4<sup>+</sup>T-лімфоцитів та відношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> [18].

Отримані нами результати свідчать, що у жінок, хворих на ПВГІ, порушується продукція ІФН у слизових оболонках уrogenітального тракту. Виявлено зворотну залежність між рівнем ІФН у цервікальному слизі та формами перебігу ПВГІ. Так, найвищі показники вмісту ІФН зафіксовано у секреті шийки матки жінок з клінічною формою перебігу ПВГІ — від 160 до 630 Од/мл, у хворих з латентною формою перебігу цей показник зменшувався до 80–120 Од/мл, а у хворих з субклінічною формою перебігу — до 40–80 Од/мл.

Найбільше зростання рівня ФНП зареєстровано при субклінічній (прогностично онкогенно несприятливій) формі перебігу захворювання —  $(31,2 \pm 3,6)$  % ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих з клінічною та латентною формами перебігу — відповідно  $(21,5 \pm 4,2)$  та  $(22,4 \pm 4,6)$  % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що перебіг ПВГІ супроводжується порушенням продукції основних цитокінів запальної реакції організму — ІФН та ФНП, що, імовірно, може призводити до формування слабкої імунної відповіді на наявність ВПЛ.

### Висновки

Підтверджено, що ПВГІ за розповсюдженістю посідає одне з провідних місць серед інших уrogenітальних інфекцій. Згідно з результатами комплексних клініко-лабораторних досліджень, проведених у період з 2007 до 2009 року, наявність клінічної, латентної або субклінічної форми перебігу ПВГІ діагностовано у 969 (13 %) з 6972 обстежених жінок, які звернулися до дерматовенерологічних закладів м. Києва для обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом. Методом полімеразної ланцюгової реакції інфікування ВПЛ високого онкогенного ризику (16, 18 типи) діагностовано у 4,1 % обстежених, середнього ризику (31, 33, 35, 52 типи) — у 5,2 %, низького ризику (6, 11, 44 типи) — у 4,6 %.

За результатами скринінгових досліджень, у більшості обстежених жінок діагностовано асоціації ВПЛ зі збудниками деяких інших інфекцій, що передаються статевим шляхом. Найчастіше реєстрували асоціації ВПЛ з *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Отримані дані щодо досить високої частоти асоціацій ВПЛ з деякими патогенними та умовно патогенними бактеріальними і вірусними агентами, які передаються переважно статевим шляхом, дають підставу для припущення про те, що механізм трансформації епітеліальних клітин при інфікуванні ВПЛ є досить складним. Відповідний механізм поєднаний не

тільки з реплікацією і персистенцією ВПЛ, а і з порушенням цілісності слизових оболонок внаслідок розвитку місцевих дисбіотичних розладів.

Згідно з результатами власних клінічних, кольпоскопічних, цитологічних, гістологічних та ДНК-досліджень, проведених у 107 жінок, інфікованих ВПЛ, клінічну форму перебігу ПВГІ діагностовано у 48 (45 %), субклінічну — у 33 (31 %), латентну — у 26 (24 %) хворих. Клінічну форму перебігу ПВГІ при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику зареєстровано у 27 (73 %) хворих, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику — у 21 (30 %), субклінічну форму — відповідно у 8 (22 %) та 25 (36 %), латентну форму перебігу — у 2 (5 %) та 24 (34 %) пацієнток. Встановлене переважання в структурі субклінічної і латентної форми перебігу ПВГІ інфікування типами ВПЛ високого онкогенного ризику свідчить про прогностичну несприятливість цих форм інфекції щодо розвитку передракових і ракових захворювань.

При проведенні спеціальних лабораторних досліджень у 56 зі 107 жінок, хворих на ПВГІ, діагностовано асоціативні інфікування ВПЛ та *Ch. trachomatis*. При цьому у 76 % хворих на ПВГІ, крім *Ch. trachomatis*, виявлено асоціації з іншими мікробними агентами, зокрема грибами роду *Candida*, *Tr. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*. Клініко-лабораторно підтверджено наявність бактеріального вагінозу у 77 (72 %) обстежених жінок. Гриби роду *Candida* у різних комбінаціях зі збудниками інших уrogenітальних інфекцій виявлено у 37 (34 %) хворих на ПВГІ. Вірус простого герпесу другого типу діагностовано у 10 (8,9 %) обстежених хворих. Змішане ВПЛ-трихомонадне та ВПЛ-гонококове інфікування — відповідно у 9 (8,3 %) і 4 (3,9 %) хворих.

Встановлений факт наявності в обстежених жінок, хворих на ПВГІ, досить високого рівня змішаного інфікування ВПЛ та збудниками деяких інших уrogenітальних інфекцій є важливим

при розробці тактики комплексного індивідуалізованого етапного лікування цих пацієнток.

У обстежених хворих з різними формами перебігу ПВГІ встановлено зміни показників клітинного та гуморального імунітету, зокрема зниження рівня CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>T-лімфоцитів, перерозподіл CD4<sup>+</sup>- та CD8<sup>+</sup>-клітин, що призводив до зменшення величини відношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. У сироватці крові хворих на ПВГІ встановлено зниження рівня IgG та підвищення рівня ЦІК.

Доведено, що значущим чинником тривалого перебігу ПВГІ є супресія ІФН. У хворих з різними формами перебігу ПВГІ встановлено пригнічення продукції ІФН-α та ІФН-γ клітинами периферійної крові та зменшення вмісту сироваткового ІФН. При цьому ступінь відповідних порушень був найбільшим при субклінічній формі перебігу ПВГІ, яка є прогностично несприятливою щодо високого онкогенного ризику. Пригнічення інтерферогенезу у хворих на ПВГІ супроводжувалося змінами показників клітинних факторів імунітету, зокрема зменшенням рівня CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>T-лімфоцитів та величини індексу CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.

При ПВГІ встановлено порушення факторів неспецифічної резистентності організму, зокрема підвищення кисневозалежної бактерицидності нейтрофілів та поглинальної активності моноцитів, що супроводжувалося пригніченням функціонального резерву системи фагоцитозу. Встановлено також, що внаслідок активації фагоцитів у хворих на ПВГІ зростала продукція лейкоцитарного ФНП на тлі зниження функціонального резерву клітин-продуцентів цього цитокіну.

Результати проведених досліджень свідчать, що при розробці тактики лікування ПВГІ потрібно обов'язково враховувати індивідуальні особливості етіопатогенезу та характер клінічного перебігу захворювання, а також наявність супутніх мікст-уrogenітальних інфекцій та імунологічних порушень в організмі хворих.

## Список літератури

1. Вирусология / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. — М.: Мир, 1989. — Т. 2. — С. 237.
2. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. — М.: Мед. книга, 2006. — 80 с.
3. Ершов Ф.И. Синтез интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
4. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковьяна. — М.: Медиа Сфера, 2007. — С. 448—513.
5. Киселева В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М.: Медицина, 2003. — 42 с.
6. Ключарева С.В., Лялина Л.В., Данилов С.И., Катквиченко Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. — 2007. — № 4. — С. 66—70.
7. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — СПб: Ольга, 2000. — 571 с.
8. Кубанов А.А. Современные методы диагностики вируса папилломы человека // Вестн. дерматол. и венерол. — 2005. — № 1. — С. 26—35.
9. Мавров И.И. Половые болезни. — Харьков: Факт, 2002. — 788 с.
10. Маянский А.О., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. — Казань: Магариф, 1993. — 200 с.

11. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение.— М.: Русский врач, 2004.— 36 с.
12. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции.— 2008.— № 1.— С. 18–21.
13. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки.— М.: Эотар-Медиа, 2004.— 141 с.
14. Семенов Д.М. Клиническая картина и эпидемиология папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь // Охрана материнства и детства.— 2006.— № 1 (7).— С. 98–104.
15. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика).— Беларусь: Изд-во Витеб. гос. мед. ун-та, 2008.— 84 с.
16. Хандсвилд Х. Заболевания, передающиеся половым путем: Пер. с англ. под ред. А.А. Кубановой.— М.: Бином, 2006.— 295 с.
17. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгерровский А.И., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 22–25.
18. Arany I., Stephen K. Status of local cellular immunity in interferon-responsive and nonresponsive human papillomavirus-associated lesion // Sexually Transmitted Diseases.— 1996.— Vol. 23, N 6.— P. 475–480.
19. Bergman A. Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acuminatum // Int. J. Gynaecol. Obstet.— 2005.— Vol. 49, N 2.— P. 171–174.
20. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 191.— P. 182.
21. Castle P.E., Schiffman M., Gravitt P.E. et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol.— 2002.— Vol. 68, N 3.— P. 417–423.
22. Caussi D., Goedert J.J., Palefsky J. et al. Interaction of human immunodeficiency and papillomaviruses // Int. J. Cancer.— 1990.— N 46.— P. 214–219.
23. Clerisi M., Stoccks N., Zajac R. et al. Detection of three distinct patterns of T helpers cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus — seropositive patients // J. Clin. Invest.— 1998.— Vol. 84.— P. 1892–1899.
24. Fox P.A., Tung M. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost consideration // Am. J. Clin Dermatol.— 2005.— Vol. 6.— P. 365–381.
25. Franceschi S., Castellsague X., Dal Maso L. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in women // Br. J. Cancer.— 2002.— Vol. 86, N 5.— P. 705–711.
26. Hamidi A.E., Liu H., Zhang Y. Archival cervical smears: a versatile resource for molecular investigations // Cytopathology.— 2002.— Vol. 13, N 5.— P. 291–299.
27. Kadish A., Ho G., Burk R. et al. Lymphoproliferative responses to human papillomavirus (HPV) type 16 proteins E6 and E7: Outcome of HPV infection and associated neoplasia // J. Nat. Cancer Instit.— 1997.— Vol. 89, N 17.— P. 1285–1293.
28. Peyton C.L., Gravitt P.E., Hunt W.C. et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // J. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 183, N 11.— P. 1554–1564.
29. Rentala M. Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant // J. Clin. Microbiol.— 2005.— Vol. 43.— P. 376–381.

Р.А. Степаненко

## Папилломавирусная генитальная инфекция у женщин: распространенность, этиопатогенез, формы клинического течения, диагностика, показатели иммунного статуса организма больных

Представлен анализ результатов скринингового исследования на наличие папилломавирусной генитальной инфекции (ПВГИ) у женщин, жительниц г. Киева, которые в период 2007–2009 гг. обращались в дерматовенерологические учреждения для обследования на наличие инфекций, передаваемых половым путем. Наличие ПВГИ диагностировано у 969 из 6972 обследованных женщин. У большинства инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) женщин выявлено микст-инфицирование с другими возбудителями урогенитальных инфекций. Приведены также результаты собственных клинико-лабораторных исследований 107 женщин с различными формами течения ПВГИ (латентная, клиническая, субклиническая). Установлено преобладание в структуре субклинической и латентной форм течения ПВГИ инфицированности типами ВПЧ высокого онкогенного риска. Доказано, что у больных с различными формами течения ПВГИ изменяются показатели клеточного и гуморального иммунитета. Установлено также, что важным фактором, отягощающим течение ПВГИ, является супрессия системы интерферона. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при разработке тактики лечения ПВГИ должны учитываться индивидуальные особенности этиопатогенеза и характер течения заболевания, а также наличие сопутствующих микст-урогенитальных инфекций и иммунологических нарушений в организме больных.

---

R.L. Stepanenko

## Women's genital papillomavirus infection: prevalence, aetiopathogenesis, clinical forms, diagnostics, indices of immunology status of patients

Analysis of screening research of genital papillomavirus infection (GPVI) since 2007 till 2009 for women who visited Kiev medical hospitals was done. 969 (13 %) women have GPVI from 6972 who were investigated. Many patients have mixt-infection with other urogenital infections. Results of own clinical and laboratory investigations for 107 patients with different form of genital papillomavirus infection was reported in the article. HPV of high cancer risk were dominated in Latent and subclinical forms. Patients with GPVI have abnormalities with cells, humoral immunity and suppression of interferon system. According to research — therapeutic approach of GPVI need to include individual characteristics of aetiopathogenesis, clinical forms, immunology status of patients and presence of mixt-infection.



Л.М. Мамедова

Бакинский городской кожно-венерологический диспансер

# Распределение групп крови системы АВО среди женщин репродуктивного возраста и беременных с сифилисом

## Ключевые слова

Женщины репродуктивного возраста, врожденный сифилис, скрининг.

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости детей врожденным сифилисом, что обусловлено ухудшением социально-эпидемиологической ситуации и широким его распространением среди взрослых, в том числе и беременных [1–3, 6, 7].

Однако в силу сложившихся социально-экономических условий и неадекватных морально-этических принципов не все беременные с сифилисом обращаются за медицинской помощью, поэтому инфицированность обнаруживают во время родов, что создает реальную угрозу внутриутробной передачи инфекции [4, 6]. В немалой степени этому способствует и то, что сифилис все чаще протекает в атипичных, легких клинических формах, что затрудняет его диагностику и своевременное лечение [5, 7].

Цель работы – поиск маркеров, способствующих скринингу сифилиса среди беременных и женщин репродуктивного возраста. Такими генетическими и иммунологическими маркерами могут быть группы крови, что и нашло отражение в настоящем исследовании.

Установлено, что ряд инфекционных и паразитарных заболеваний чаще выявляют у лиц с определенной группой крови.

## Материалы и методы

Были проанализированы данные статистики за 2000–2005 годы по женщинам репродуктивного возраста и беременным с сифилисом, поступившим в городской кожно-венерологический диспансер и имеющих записи о группах крови, соответственно 479 и 112 человек. Контролем служи-

ли данные о 189 женщинах-донорах, полученные из института гематологии. Результаты обработаны с помощью критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Необходимо подчеркнуть, что исследование, проведенное нами впервые, очень важное и имеет практическую ценность.

Среди женщин репродуктивного возраста доминировала А (II) группа крови –  $(47,0 \pm 2,2) \%$  ( $p < 0,001$ ). Удельный вес В (III) группы крови тоже был достаточно высок –  $(34,7 \pm 2,1) \%$  ( $p < 0,001$ ). Пациенток с АВ (IV) группой зарегистрировано значительно меньше –  $(13,4 \pm 4,3) \%$  ( $p < 0,01$ ), а с О (I) –  $(5,0 \pm 4,4) \%$  ( $p < 0,05$ ; табл. 1). Примечательно, что примерно такое же соотношение наблюдалось и у беременных: О (I) –  $(5,3 \pm 2,1) \%$ ; А (II) –  $(48,2 \pm 4,2) \%$ ; В (III) –  $(31,3 \pm 4,3) \%$ ; АВ (IV) –  $(15,2 \pm 3,4) \%$  (табл. 2).

Среди женщин-доноров распределение групп крови было совершенно иным. Наиболее часто встречалась группа крови О (I) –  $(38,5 \pm 2,5) \%$ , тогда как у инфицированных женщин репродуктивного возраста и беременных эта цифра составляла всего  $(5,0 \pm 4,4)$  и  $(5,3 \pm 2,1) \%$  (табл. 3).

В то же время группа крови А (II) чаще встречалась у женщин репродуктивного возраста и беременных – соответственно  $(32,7 \pm 2,4)$ ,  $(47,0 \pm 2,2)$  и  $(48,2 \pm 4,2) \%$  ( $p < 0,01$ ).

Достаточно существенной была разница в частоте группы крови В (III) соответственно  $(20,6 \pm 3,1)$ ,  $(34,7 \pm 2,1)$  и  $(31,3 \pm 4,3) \%$  ( $p < 0,01$ ). Лишь в показателях частоты группы крови АВ (IV) разница между донорами, женщинами

Таблица 1. Распределение групп крови системы АВО среди инфицированных женщин репродуктивного возраста

Период сифилиса	Количество женщин	О (I)		А (II)		В (III)		АВ (IV)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	91	2	8,3 ± 5,5	46	20,4 ± 2,7	26	15,7 ± 2,8	17	26,6 ± 5,5
II	361	19	79,2 ± 8,2	168	74,7 ± 2,9	132	79,5 ± 3,1	42	65,6 ± 6,0
III	27	3	12,5 ± 6,6	11	4,8 ± 1,5	8	4,8 ± 1,7	5	7,8 ± 3,4
Всего	479	24	5,3 ± 2,1	225	47,0 ± 2,2	166	34,7 ± 2,1	64	13,4 ± 4,3

Таблица 2. Распределение групп крови системы АВО среди инфицированных беременных

Период сифилиса	Количество беременных	О (I)		А (II)		В (III)		АВ (IV)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	12	—	—	7	12,9 ± 4,5	4	11,4 ± 5,2	1	5,8 ± 5,6
II	92	6	100,0	43	79,6 ± 5,4	28	80,0 ± 6,8	15	88,2 ± 7,9
III	8	—	—	4	7,4 ± 3,7	3	8,6 ± 4,8	1	5,8 ± 5,6
Всего	112	6	5,3 ± 2,1	54	48,2 ± 4,2	35	31,3 ± 4,3	17	15,2 ± 3,4

Таблица 3. Распределение групп крови системы АВО среди женщин репродуктивного возраста, беременных и доноров

Группа крови	Инфицированные женщины репродуктивного возраста (n = 479)		Инфицированные беременные (n = 112)		Доноры (n = 189)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
О (I)	24	5,0 ± 4,4	6	5,3 ± 2,1	73	38,5 ± 2,5
А (II)	225	47,0 ± 2,2	54	48,2 ± 4,2	62	32,7 ± 2,4
В (III)	166	34,7 ± 2,1	35	31,3 ± 4,3	39	20,6 ± 3,1
АВ (IV)	64	13,4 ± 4,3	17	15,2 ± 3,4	15	7,8 ± 2,1

репродуктивного возраста и беременными оказалась не столь существенной — (7,8 ± 2,1), (13,4 ± 4,3) и (15,2 ± 3,4) % ( $p < 0,01$ ). Обобщая, следует отметить, что женщины с группой А (II) подвергаются большому риску инфицирования сифилисом, а те, кто имеет О (I), практически редко заражаются, что требует усиления скрининга среди пациенток с группой крови А (II).

## Выводы

При всей относительности приведенных результатов можно говорить о том, что женщины реп-

родуктивного возраста и беременные с группой крови О (I) менее подвержены инфицированию сифилисом.

Сифилис превалирует среди пациенток с группой крови А (II). Все еще не выяснены механизмы повышенной восприимчивости к заражению сифилисом у женщин с А (II) группой крови. Этот вопрос требует специального исследования, однако показатели группы крови можно использовать в качестве маркеров первичного скрининга сифилиса среди женщин репродуктивного возраста и беременных.

## Список литературы

1. Корсунский А.А., Мазитова Л.П. Современные проблемы детской дерматовенерологии в Российской Федерации и пути их решения // Вестн. дерматол. и венерол.— 2003.— № 3.— С. 13—15.
2. Кубанова А.А. Стратегия и перспективы развития дерматовенерологической службы в Российской Федерации в 2001—2005 гг. // Вестн. дерматол. и венерол.— 2002.— № 1.— С. 4—8.
3. Лосева О.К. Сифилис и беременность. Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и

других урогенитальных инфекций: Сб. мат. рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов 1999—2000 гг.— М., 2000.— С. 13—18.

4. Скрипкин Ю.К. Пути совершенствования противовенерической помощи населению: Сб. научных работ, посвященный 75-летию ЦКВН.— М., 1996.— С. 3.
5. Чеботарев В.В., Павлик Л.В., Земцов М.А. Особенности течения сифилиса в период эпидемии // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 6.— С. 56—60.
6. Catalan P, Forye T, Qartye R. Social and personality characteristics of pregnant women wit syphilis // Bull. Soc. France Dermatol. Syph.— 2004.— Vol. 104.— P. 261—268.

7. Goh B.T. Syphilis in adults // *Sex. Transm. Infect.*— 2005.— Vol. 81.— P. 448—452.
8. Greer J., Bosman A., Weinberg G. Early congenital syphilis in the European // *N. Engl. Med.*— 2003.— Vol. 346.— P. 1461—1468.
9. Tikhonova L., Borisenko K., Ward H., Meheus A. et al. Epidemics of syphilis in Russian Federation: magnitude, determinants and consequences // *Sex. Transm. Infect.*— 2003.— Vol. 79.— P. 106—110.

Л.М. Мамедова

## Розподіл груп крові системи АВО серед жінок репродуктивного віку та вагітних із сифілісом

Проведено порівняльні дослідження статистичних даних вагітних і жінок репродуктивного віку, що звернулися в міський і республіканський шкірно-венерологічний диспансери в 2000—2005 роках. Виявлено, що вагітні та жінки репродуктивного віку з групою крові I (0) менше схильні до інфікування сифілісом, тоді як ті, хто має A (II) групу крові, чутливіші до зараження (47,0 і 48,2 %). Це питання потребує спеціальних додаткових досліджень. Проте показники групи крові можна використовувати як маркери первинного скринінгу сифілісу серед жінок репродуктивного віку і вагітних.

L.M. Mamedova

## Distribution of ABO blood system group among reproductive aged and pregnant women with syphilis

In the representing research have been learnt comparative statistical information of the childbearing age and pregnant women addressed to the city and republic skin venereal clinic during 2000–2005 years. Was founded that pregnant women and childbearing age women with (O) blood group less inclined to be infected with syphilis, but women with (A) blood group are inclined to be infected with syphilis (47.0 and 48.2 %). Studing of this mechanisms required future investigations. Results of investigations may be used for scrining of primary syphilis in reproductive aged and pregnant women.



О.А. Притуло<sup>1</sup>, Г.П. Чинов<sup>1,2</sup>, Н.В. Кравченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, Симферополь

<sup>2</sup>Крымское республиканское учреждение «Клинический кожно-венерологический диспансер», Симферополь

## Модифицирующее влияние полового диморфизма на проявление серорезистентного сифилиса

### Ключевые слова

Серорезистентный сифилис, половые различия.

В последние десятилетия на фоне снижения уровня заболеваемости сифилисом отдельные исследователи отмечают повышение частоты проявлений скрытых форм заболевания и учащение случаев серорезистентности. Проблема серорезистентности при сифилисе, обсуждаемая исследователями разных стран почти на протяжении столетия, сохраняет свою актуальность до настоящего времени [19, 31, 32].

Серорезистентностью считают состояние, при котором после полноценного лечения раннего сифилиса комплекс серологических реакций (КСР) остается положительным после 1,5 лет у взрослых и более 9 мес у детей без тенденции к снижению титров [16].

В 1912 году G. Milian [32] впервые обратил внимание на возможность отсутствия негативации реакции Вассермана у некоторых больных сифилисом, которые получили достаточное по тем временам лечение. В 1928 году Н. Martenstein [31] на заседании комиссии экспертов Лиги наций представил обобщенные данные о лечении 10 621 больного сифилисом в клиниках Англии, Германии, Франции, Дании и США. Среди этих пациентов в 6,2 % случаев серологические реакции после лечения оставались стойко положительными на протяжении 30 лет и более.

По данным Г.И. Маврова [19], серорезистентность чаще развивалась после раннего скрытого сифилиса (62 %), вторичного рецидивного (28 %) и значительно реже выявлялась после вторичного свежего (7 %) и первичного (3 %). А.Д. Юцковский и соавторы [30] отмечали, что в зависимости от срока заражения негативация комплек-

са серологических реакций не наступала у 7,9—35,4 % больных. Согласно данным Института дерматологии и венерологии АМН Украины, серорезистентность выявлена у 7—10 % больных сифилисом, начавших лечение спустя 1 год после заражения [2, 15].

Анализируя данные литературы о причинах серорезистентности (СР), авторы отмечали их многообразие. По мнению М.В. Милича [21], серологическая устойчивость может быть обусловлена длительным сохранением потерявших свою вирулентность бледных трепонем, трансформировавшихся в L-формы, цисты или локализованных в полимембранных фагосомах и находящихся в состоянии сосуществования с организмом хозяина, обеспечивая в то же время антигенный стимул. По данным А.Д. Юцковского и соавторов [29], СР при сифилисе чаще регистрировали в возрастной группе 21—40 лет у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом, а также у лиц с сопутствующими или перенесенными инфекционными заболеваниями и хроническим алкоголизмом. А.В. Афонин и соавторы [1] указывают на более частое проявление СР сифилиса при гепатитах различной этиологии. А.Э. Ким и соавторы [12] изучили СР с позиции генетики. Авторы показали высокий риск развития СР у больных скрытым сифилисом, несущих в своем фенотипе антиген В7. В аспекте иммунологии С.И. Данилов и П.Г. Назаров [9] рассматривают СР при сифилисе как проявление идиотипантиидиотипических взаимодействий.

Среди факторов, обуславливающих серорезистентность сифилиса, наиболее важная роль

отводится уровню вирулентности возбудителя и иммунологической активности организма [33]. При этом многочисленные клинические и генетические данные свидетельствуют о влиянии полового диморфизма на уровень иммунологической активности и адаптивных возможностей организма [3, 4].

Цель исследования — установление влияния полового диморфизма на проявления серорезистентного сифилиса.

### Материалы и методы

По данным Крымского республиканского учреждения «Клинический кожно-венерологический диспансер» отобрано 52 пациента с серорезистентным сифилисом за период 1998–2007 годы. Среди этих больных было 17 (32,7 %) мужчин и 35 (67,3 %) женщин. Согласно статистическим данным, население Крыма составляет 1 971 100 человек — 903 400 (46,1 %) мужчин и 1 067 700 (53,9 %) женщин [28].

Учитывая то, что влияния гендерных различий на проявление этого заболевания не изучались, а собственная выборка больных серорезистентным сифилисом сравнительно малочисленна, для ее увеличения были использованы сведения 11 украинских и российских исследо-

ваний [2, 5–8, 11, 18, 19, 22, 25, 27], опубликованных с 1980 по 2006 год и посвященных различным аспектам этого заболевания, характеристики материала которых содержали указания о численности мужчин и женщин. Обобщенный контингент составил 1336 больных: 540 (39,4 %) мужчин и 830 (60,6 %) женщин (табл. 1).

Согласно статистическим данным, население Украины составляет 46,4 млн человек, среди которых 21,4 млн (46,1 %) мужчин и 25,0 млн (53,9 %) женщин [10]. В России из 145,2 млн человек 67,6 млн (46,6 %) мужчин и 77,6 млн (53,4 %) женщин [22]. В обобщенном контингенте 1336 больных с серорезистентным сифилисом заболевание диагностировали с учетом современных критериев и результатов лабораторных исследований, представленных в МКБ-10 [23]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью критериев Стьюдента и Пирсона с использованием программ группировки данных и математического анализа Excel [14].

### Результаты и обсуждение

У 52 больных серорезистентным сифилисом, выявленных в Крыму (табл. 2), соотношение мужчин (32,7 %) и женщин (67,3 %) составляет 1:2,1, что отличается от соотношения мужчин (46,1 %)

Таблица 1. Гендерные соотношения больных серорезистентным сифилисом по обобщенным данным и результатам собственных исследований

Автор	Год	Мужчины	Женщины	Всего
Овчинников Н.М. [25]	1980	59 (54,6 ± 4,8)	49 (45,4 ± 4,8)	108
Васильев Т.В. [6]	1983	47 (61,0 ± 5,6)	30 (38,9 ± 5,6)	77
Романенко Г.Ф. и соавт. [26]	1983	102 (66,2 ± 3,8)	52 (33,8 ± 3,8)	154
Васильев Т.В. [7]	1984	63 (63,0 ± 4,83)	37 (37 ± 4,82)	100
Безрученко А.А. [2]	2002	15 (34,8 ± 7,3)	28 (65,1 ± 7,1)	43
Мавров Г.И., Безрученко А.А. [18]	2003	25 (34,7 ± 5,6)	47 (65,3 ± 5,6)	72
Мыскин В.С. [22]	2003	88 (29,3 ± 2,6)	212 (70,7 ± 2,6)	300
Калюжная Л.Д., Каменев И.Н. [11]	2003	27 (40,9 ± 6,1)	39 (59,1 ± 6,05)	66
Вислобоков А.В. [8]	2005	33 (26,8 ± 3,9)	90 (73,1 ± 3,9)	123
Бурькина Г.И. [5]	2006	33 (16,6 ± 2,6)	165 (83,3 ± 2,6)	198
Мавров Г.И. [16]	2006	15 (34,9 ± 7,3)	28 (65,1 ± 7,3)	43
Всего		525 (39,7 ± 1,3)	759 (60,3 ± 1,3)	1284
Собственные данные	2008	17 (32,7 ± 6,5)	35 (67,3 ± 6,5)	52
Итого		542 (39,4 ± 1,4)	794 (60,6 ± 1,4)	1336
Общая популяция [10, 28]		89 млн (46,5)	102,6 млн (53,5)	191,6 млн

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках указано количество в процентах.

Таблица 2. Распределение мужчин и женщин среди больных серорезистентным сифилисом и населения Крыма

Контингент	Мужчины	Женщины	Всего
Больные сифилисом	17 (32,7 ± 6,5)	35 (67,3 ± 6,5)	52
Население Крыма [28]	903 400 (46,1 ± 0,03)	1 067 700 (53,9 ± 0,03)	1 971 100

и женщин (53,9 %) в крымской популяции, где оно составляет 1 : 1,2 ( $\chi^2 = 3,81$  при  $\gamma = 1$ ,  $p < 0,05$ ).

Среди 52 больных с серорезистентным сифилисом частота женщин (67,3 %) в 2,1 раза превышала частоту мужчин (32,7 %) ( $p < 0,001$ ). Мужчины (32,7 %) встречались в 1,4 раза реже, а женщины — в 1,2 раза чаще по отношению к их частоте в популяции Крыма (см. табл. 2), где эти величины соответственно составляли 46,1 и 53,9 % ( $p < 0,05$ ) [27].

Следовательно, среди больных серорезистентным сифилисом преобладают женщины. В сравнении с населением Крыма среди этих пациентов мужчин меньше. Полученные данные указывают на биологические особенности женского организма, способствующие трансформации сифилитической инфекции в серорезистентную форму.

Проанализированы соотношения мужчин и женщин по обобщенным данным 11 исследований украинских и российских авторов за период с 1980 по 2006 год (см. табл. 1), в которых представлены различные аспекты этого варианта сифилиса [2, 5–8, 11, 18, 19, 22, 25, 26].

По обобщенным материалам 11 исследователей и собственных результатов обнаружено 1336 больных (см. табл. 1) с этим вариантом заболевания. Соотношение мужчин (39,4 %) и женщин (60,6 %) отличалось от их распределения среди общего населения, где эти величины соответственно составляли 46,4 и 53,6 % ( $\chi^2 = 16,28$  при  $\gamma = 1$ ,  $p < 0,001$ ). Среди больных серорезистентным сифилисом частота женщин (60,6 %) в 1,5 раза превышала частоту мужчин (39,4 %) ( $p < 0,001$ ). В контингенте пациентов с сифилисом частота женщин (60,6 %) в 1,1 раза была выше, а мужчин (39,4 %) в 1,2 раза меньше по отношению к общему населению, где эти показатели соответственно составили 53,6 и 46,4 % ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследований свидетельствуют, что половой диморфизм оказывает модифицирующее влияние на частоту проявления серорезистентного сифилиса, что выражается в значительном преобладании среди этих пациентов

женщин в сравнении с мужчинами, а также большем их количестве в сравнении с общим населением. Преобладание среди больных серорезистентным сифилисом женщин обусловлено повышением у них иммунологической реактивности и сопротивляемости к различным заболеваниям. При этом отдельные исследователи отмечают, что особенности клинических проявлений сифилиса определяются не только вирулентностью его возбудителя, но в значительной мере зависят от особенностей макроорганизма [19].

Предложенная трактовка полученных результатов согласуется с обобщенными данными о том, что женский генотип XX в отличие от мужского генотипа XY характеризуется повышением степени гетерозиготности по генам, локализованным в XX хромосомах. Кроме того, он является «мозаиком» по генам, локализованным в X хромосомах. Генотип XX обуславливает более высокий уровень адаптивных возможностей организма, что находит отражение в показателях заболеваемости, смертности относительно благоприятных вариантов течения патологических процессов, а также в уровне средней продолжительности жизни у женщин по сравнению с мужчинами [3, 4, 13, 33]. При этом существуют убедительные данные о половой дифференциации метаболических процессов в печени [26]. F. Vogel и A. Motulsky [33] указывают, что индивидуумы с повышенной иммунологической активностью имеют большую вероятность стать серорезистентными.

## Выводы

Таким образом, половой диморфизм оказывает модифицирующее влияние на проявляемость серорезистентного сифилиса. Это выражается в значительном преобладании среди этих пациентов женщин по сравнению с мужчинами, а также в большем количестве по отношению к населению Крыма. Полученные факты свидетельствуют о том, что биологические особенности женского организма в большей мере способствуют трансформации сифилитической инфекции в серорезистентную форму.

## Список литературы

- Афонин А.В., Молочков В.А., Буеверова А.О. Гепатиты как причина серорезистентности при сифилисе и ложноположительных реакциях // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2003.— № 2.— С. 48—50.
- Безрученко А.А. Эпидемиологическая характеристика больных серорезистентным сифилисом // Дерматол. и венерол.— 2002.— № 3 (17).— С. 71—72.
- Бердышев Г.Д., Криворучко И.Ф. Генетика человека с основами медицинской генетики.— К., 1979.— 447 с.
- Бочков Н.П. Клиническая генетика.— М.: ГеотарМед, 2001.— 381 с.
- Бурыкина Г.Н., Севелиевич А.В., Кабярова З.С. и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения сифилиса в Санкт-Петербурге // Вестн. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 46—49.
- Васильев Т.В., Овчинников Н.М., Винокуров И.Н. и др. О лечении больных серорезистентных сифилисом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1983.— № 1.— С. 27—32.
- Васильев Т.В., Орлина Э.А., Мандуров Ф.М. и др. К вопросу о патогенезе и терапии серорезистентных форм сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 1984.— № 12.— С. 36—39.
- Вислобоков А.В. Факторы, способствующие возникновению серорезистентности // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2005.— № 4.— С. 20—22.
- Данилов С.И., Назаров П.Г. Новая концепция формирования серорезистентности после лечения сифилиса // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2000.— № 2.— С. 16—19.
- Демографічний щорічник населення Автономної Республіки Крим за 2006 р.— Сімферополь, 2007.— 29 с.
- Калюжная Л.Д., Каменев И.Н. Случай серологической резистентности после лечения сифилиса // Дерматол. и венерол.— 2003.— № 4.— С. 25—28.
- Ким А.Э., Резайкина А.В., Аковбян В.А. Антигены у больных скрытым сифилисом // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 23—26.
- Курганов Н.А. Генетика человека с основами общей генетики.— СПб: Спецлит, 2006.— 145 с.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 319 с.
- Мавров Г.И. Деякі аспекти патогенезу сифілісу. Нові підходи в лікуванні // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1.— С. 65—68.
- Мавров Г.И. Проблемы современной сифилидологии // Журн. дерматол. и венерол.— 2006.— № 2 (32).— С. 9—24.
- Мавров Г.И., Бондаренко Г.М., Мамедли М.М. Современные особенности сифилиса: лабораторная диагностика в современных условиях // Журн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 1.— С. 8—11.
- Мавров Г.И., Безрученко А.А. Новые методы лечения пациентов с серорезистентным сифилисом, разработанные на основе изучения эпидемиологических и патологических особенностей заболевания // Дерматол. и венерол.— 2003.— № 3 (21).— С. 20—25.
- Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматовенерологии и венерологии.— Х.: Фант, 2007.— 573 с.
- Материалы всероссийской переписи населения 2002.— Росс. газета www.rg.ru/11/04/podschet — doc.html
- Милич М.В. Эволюция сифилиса.— М.: Медицина, 1987.— 160 с.
- Мыскин В.С., Лосева О.К., Катухин Г.Л. Серорезистентность при сифилисе в практике дерматовенеролога // Инфекции, передаваемые половым путем.— 2003.— № 2.— С. 24—26.
- Міжнародна статистична класифікація хвороб — 10.— К., 1998.— С. 10—11.
- Назаров П.Г., Старченко М.Е., Касаткин Е.В., Данилов С.И. Новая концепция формирования серорезистентности при сифилисе // Вестн. дерматол. и венерол.— 1996.— № 6.— С. 17—19.
- Овчинников Н.М., Васильев Р.В., Сазонова А.В. и др. К вопросу о серорезистентных формах сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол.— 1980.— № 5.— С. 68—72.
- Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Сминова О.В., Смирнов А.Н. Половая дифференцировка функций печени.— М.: Медицина, 1991.— 336 с.
- Романенко Г.Ф., Вербенко Е.В., Петрова И.Л. и др. К вопросу о серорезистентном сифилисе // Вестн. дерматол. и венерол.— 1983.— № 6.— С. 25—29.
- Статистичний збірник. Чисельність наявного населення Автономної Республіки Крим на 1 січня 2008 р.— Сімферополь, 2008.— 51 с.
- Чеботарев В.В., Чеботарева И.В., Павлик Л.В. Серорезистентность: «Явление» при сифилисе // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2006.— № 2.— С. 30—33.
- Юцковский А.Д., Тихомирова Н.В., Стефанович А.Я., Миловидова Е.В. К проблеме серологической серорезистентности при сифилитической инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем.— 2000.— № 1.— С. 23—28.
- Martenstein H. (1928) [Цит. по Милич М.В.] Эволюция сифилиса.— М.: Медицина, 1987.— 160 с.
- Milian G. (1912) цит. по Милич М.В. Эволюция сифилиса.— М.: Медицина, 1987.— 160 с.
- Vogel F., Motulsky A.G. Human genetics. Problems and approaches.— 3rd ed.— Springer, 1996.— 852 p.

О.О. Притуло, Г.П. Чинов, Н.В. Кравченко

## Модифікувальний вплив статевого диморфізму на вияви серорезистентного сифілісу

Проаналізовано гендерні співвідношення серед 52 пацієнтів із серорезистентним сифілісом та узагальненого контингенту 1336 хворих за даними 11 досліджень, що містили матеріали про кількість чоловіків і жінок. Встановлено модифікувальний вплив статевого диморфізму на серорезистентний сифіліс, що виявляється переважанням жінок над чоловіками, а також у більшій кількості порівняно із загальною популяцією.

O.A. Pritulo, G.P. Chinov, N.V. Kravchenko

## Modifying influence of sexual dimorphism on revealing of seroresistant syphilis

The analysis of gendering correlations is carried out in 52 patients with seroresistant syphilis and in the generalized contingent 1336 of these patients. Eleven researchers sick with data, and at which were present material about the quantity of men and women, modifying influence of sexual dimorphism on manifestation of seroresistant syphilis is determined. And is expressed predominance of women, by comparison to men, and also in their increase in comparison with the population.



Г.И. Мавров<sup>1</sup>, Т.В. Осинская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины

## Трихомоноз беременных и новорожденных Часть 2\*

### Ключевые слова

*Trichomonas vaginalis*, диагностика, клиника, амниотическая жидкость, амниотические оболочки, беременные, новорожденные девочки.

Несмотря на более чем вековое изучение трихомонадной инфекции сегодня нет достоверных данных о ее распространенности, вероятности заражения плода инфицированной матерью и частоте заболевания среди новорожденных [3, 4, 5–7, 14, 16, 22]. По разным источникам, примерно 5–7 % детей, родившихся от инфицированных матерей, *T. vaginalis* заражаются интранатально [1, 7, 8, 11, 12, 15, 21]. Некоторые авторы считают, что заболеваемость трихомонозом у детей в период новорожденности и первых двух лет жизни невысока и даже допускают спонтанное излечение, однако паразиты иногда сохраняются в мочеиспускательном канале девочек от 3 до 9 месяцев [5, 8, 12, 17, 19, 20]. Большинство клиницистов считают, что гистологическое исследование последа является «золотым стандартом» при внутриутробной диагностике инфекций матери, плода и новорожденных, при этом практически нет литературы о цитоморфологических изменениях в последе при трихомонадной инфекции [2, 9, 10, 18, 22, 23].

Цель работы — на основании эпидемиологических и клиничко-лабораторных данных новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*, выделить группы риска с учетом особенностей акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода их матерей; оптимизация методов диагностики трихомоноза на основе сопоставления морфологической характеристики амниотических оболочек, культурального исследования околоплодных жидкостей и вагинальных мазков.

### Материалы и методы

В исследовании с 2005 по 2008 год принимали участие: 34 новорожденные девочки в возрасте до 7 сут; 34 матери этих детей. Обследовано 90 проб амниотических жидкостей и амниотических оболочек от 90 рожениц в сроке гестации 38–40 нед. Группу контроля составили 20 практически здоровых новорожденных девочек и 20 практически здоровых рожениц с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода; плодовые оболочки взяты у 20 рожениц с физиологическим течением беременности и без инфекции.

Материалом для лабораторного изучения служили мазки отделяемого из влагалища, цервикального канала, мочеиспускательного канала, амниотические жидкости, плодовые оболочки.

Диагностику трихомонадной инфекции проводили бактериоскопическим (исследование нативных и окрашенных препаратов по Романовскому — Гимзе) и бактериологическим (использована стандартная питательная среда для выделения и культивирования трихомонад — СКДС) методами.

Для микроскопического исследования амниотических оболочек вырезали кусочки размером 1,0 × 1,0 см через всю толщину ткани и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Затем проводили через спирты возрастающей концентрации, заливали в целлоидин-парафин и изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных Microsoft Excel.

\* Часть 1 у № 3, 2009, с. 93–95.

## Результаты и обсуждение

Эпидемиологические исследования включали обследование 153 новорожденных девочек в возрасте до 7 сут. Основную группу составили 34 (22,2 %) новорожденных, у которых была выявлена *T. vaginalis*.

С целью выделения групп риска по урогенитальному трихомонозу среди новорожденных были проанализированы особенности анамнеза жизни, соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, исхода предыдущих беременностей, течение настоящей беременности, родов и послеродового периода их матерей. От каждой женщины было получено письменное информированное согласие на проведение исследований.

Средний возраст матерей новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*, составил ( $24,7 \pm 4,3$ ) года, доминировали женщины репродуктивно-активной возрастной группы (20–30 лет) – 27 (79,4 %). Анализ социального статуса показал, что преобладающая часть матерей – 18 (52,9 %) – временно не работали (домохозяйки). Из тех, кто имел постоянное место работы, служащих было 11 (32,4 %) человек, учащихся – 3 (8,8 %), рабочих – 2 (5,9 %). Все обследованные – жители города.

Большая часть женщин состояла в браке – 32 (94,1 %), остальные 2 (5,9 %) не имели оформленных отношений с половыми партнерами.

Анализ анамнестических данных становления репродуктивной и сексуальной функций показал, что средний возраст наступления менархе составил ( $12,5 \pm 0,9$ ) года. Половую жизнь большинство женщин начали в ( $16,9 \pm 1,4$ ) года: до 18 лет – 27 (79,4 %); до 16 лет – 12 (35,3 %). Применяли внутриматочные спирали и оральные контрацептивы 5 (14,7 %) и 4 (11,8 %) женщины соответственно. Данные анализа акушерского анамнеза и исхода предыдущих беременностей представлены в табл. 1.

Средний срок постановки на учет в женскую консультацию составил ( $11,4 \pm 2,8$ ) нед. Основная часть женщин – 33 (97,1 %) – стала на диспансерный учет в первой половине беременности, что подтверждает эпидемиологическую настороженность и профилактическую активность будущих матерей.

Анализируя течение настоящей беременности, родов и послеродового периода у 34 матерей новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*, установлен ряд осложнений – 27 (79,4 %). Данные представлены в табл. 2.

Несколько осложнений сочетались у 27 (79,4 %) женщин.

При проведении противоэпидемиологических мероприятий выяснилось, что четко устано-

Таблица 1. Особенности репродуктивной функции матерей новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis* (n = 34)

Показатель	Количество пациентов
Первая беременность	17 (50,0 ± 8,6)
Повторная беременность	17 (50,0 ± 8,6)
Первородящие	22 (64,7 ± 8,2)
Повторнородящие	12 (35,3 ± 8,2)
Искусственные аборты	13 (38,2 ± 8,3)
Самопроизвольные выкидыши	3 (8,8 ± 4,9)
Аntenатальная гибель плода	1 (2,9 ± 2,9)
Кесарево сечение	5 (14,7 ± 6,1)
Первичное бесплодие	1 (2,9 ± 2,9)

Примечание. Здесь и далее в скобках указано количество пациентов в процентах.

Таблица 2. Осложнения течения беременности, родов и послеродового периода матерей новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis* (n = 34)

Показатель	Количество пациентов
<b>Осложнения течения беременности</b>	
Угроза прерывания беременности (по данным УЗИ)	27 (79,4 ± 6,9)
ФПН (по данным УЗИ)	21 (61,8 ± 8,3)
Маловодие (по данным УЗИ)	1 (2,9 ± 2,9)
Многоводие (по данным УЗИ)	1 (2,9 ± 2,9)
Токсикозы (I и II половины)	13 (38,2 ± 8,3)
Анемия	10 (29,4 ± 7,8)
Гестогенный пиелонефрит	2 (5,9 ± 4,0)
<b>Осложнения течения родов</b>	
Преждевременные роды	1 (2,9 ± 2,9)
Кесарево сечение	7 (20,6 ± 6,9)
Слабость родовой деятельности	6 (17,6 ± 6,5)
Дородовое излитие околоплодных вод	5 (14,7 ± 6,1)
Безводный промежуток (больше 6 ч)	4 (11,8 ± 5,5)
Безводный промежуток (больше 11 ч)	2 (5,9 ± 4,0)
Угроза разрыва промежности	7 (20,6 ± 6,9)
Эпизиотомия	7 (20,6 ± 6,9)
Задержка частей последа	1 (2,9 ± 2,9)
Маточные кровотечения	1 (2,9 ± 2,9)
<b>Осложнения послеродового периода</b>	
Субинволюция матки	1 (2,9 ± 2,9)
Повышение температуры тела	1 (2,9 ± 2,9)

вить сроки инфицирования *T. vaginalis* удалось только у 1 женщины (2,9 %) — во время настоящей беременности. У остальных 33 (97,1 %) матерей трихомонадная инфекция была диагностирована первично (по факту обнаружения *T. vaginalis* у их новорожденных детей).

Изучение гинекологического анамнеза показало, что жалобы со стороны мочеполовой системы предъявляли 27 женщин (79,4 %). Патология как нижнего, так и верхних этажей мочеполового канала была у 27 наблюдаемых (79,4 %). Данные представлены в табл. 3.

По данным микроскопического исследования вагинального отделяемого (окраска по Граму) у большинства женщин констатирован лейкоцитоз — 23 (67,6 %).

В составе микрофлоры мочеполового канала у 21 женщины (61,8 %) во время настоящей беременности (данные обменных карточек) отмечены патологические ассоцианты: *Candida albicans* — 5 (14,7 %); *Ureaplasma urealyticum* — 5 (14,7 %); *Gardnerella vaginalis* — 5 (14,7 %); *Mycoplasma hominis* — 2 (5,9 %); *Chlamydia trachomatis* — 1 (2,9 %), *S. aureus* в концентрации более  $10^4$  КОЕ/см<sup>3</sup> — 4 (11,8 %). У 5 (14,7 %) пациенток выявлены три вида возбудителей. Все женщины на момент родоразрешения были санированы.

Также у матерей новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*, с достаточно большей частотой была сопутствующая соматическая патология — 25 (73,5 %). Данные представлены в табл. 4.

У 5 женщин (14,7 %) исследуемой группы отмечен отягощенный аллергологический анамнез (2 женщины указали на лекарственную аллергию и 3 — на пищевую). Наследственный анамнез у обследуемых пациенток не был отягощен. Вредные привычки (курение) имели 12 матерей (35,3 %), во время настоящей беременности — 2 (5,9 %).

Были также изучены методы санации трихомонадной инфекции у 34 матерей новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*. Только у одной женщины (2,9 %) во время беременности был установлен диагноз трихомоноза и дважды проведено этиологическое лечение во втором — третьем триместре беременности местной вагинальной формой метронидазола. Однако отрицательные результаты контрольного исследования были подтверждены только бактериоскопическим методом. Всем 34 матерям (100 %) произведена однократная родовая санация родовых путей медицинским антисептиком 0,05 % хлоргексидина. После верификации трихомонадной инфекции всем женщинам была реко-

мендована этиотропная терапия, с учетом периода лактации, так как метронидазол выделяется в грудное молоко, достигая в нем концентраций, близких к концентрациям в плазме крови [22]. Метронидазол внутрь назначали по 250 мг 2 раза/сут в течение 8 дней (курсовая доза 3—4 г), местно — вагинальные формы метронидазола или комбинированные препараты на протяжении 10 суток.

Таблица 3. Характеристика патологии мочеполового канала у матерей новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis* (n = 34)

Показатель	Количество пациентов
<b>Жалобы</b>	
Выделения	27 (79,4 ± 6,9)
Жжение	3 (8,8 ± 4,9)
Зуд	4 (11,8 ± 5,5)
Дизурия	5 (14,7 ± 6,1)
<b>Патология мочеполового канала</b>	
Вульвовагинит	12 (35,3 ± 8,2)
Эндоцервицит	6 (17,6 ± 6,5)
Эрозии шейки матки	5 (14,7 ± 6,1)
Аднексит	3 (8,8 ± 4,9)
Уретрит	5 (14,7 ± 6,1)
Фибромиома матки	1 (2,9 ± 2,9)

Таблица 4. Сопутствующая соматическая патология у матерей новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis* (n = 34)

Соматическая патология	Количество пациентов
Дыхательная система	1 (2,9 ± 2,9)
Нервная система	1 (2,9 ± 2,9)
Психические заболевания	1 (2,9 ± 2,9)
Сердечно-сосудистая система	3 (8,8 ± 4,9)
Органы зрения	3 (8,8 ± 4,9)
Пищеварительный канал	4 (11,8 ± 5,5)
ЛОР-органы	5 (14,7 ± 6,1)
Мочевыводящая система	5 (14,7 ± 6,1)
Эндокринная система	6 (17,6 ± 6,5)
ОРВИ (до беременности)	17 (50,0 ± 8,6)
ОРВИ (во время беременности)	2 (5,9 ± 4,0)

### Клинико-эпидемиологические особенности трихомонадной инфекции у девочек в ранний неонатальный период

Эпидемиологическое исследование по распространенности трихомонадной инфекции среди новорожденных детей включало обследование 153 девочек в возрасте до 7 сут. На основании данных бактериологического исследования *T. vaginalis* верифицировали в 34 случаях (22,2 %), у 27 девочек (79,4 %) родоразрешение физиологическое, у 7 (20,6 %) — путем кесарева сечения.

У всех детей после рождения оценивали антропометрические данные, наличие стигм дисэмбриогенеза, соматический и психоневрологический статус, течение раннего адаптационного периода.

Средний срок гестации новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*, составил (39,3 ± 1,2) нед (табл. 5).

Полученные данные свидетельствуют, что по сроку гестации преобладали доношенные новорожденные (38–41 нед) — 33 (97,1 %), недоношенные (первой степени) — 1 (2,9 %) случай.

Состояние новорожденных девочек (наличие и степень асфиксии) при рождении оценивали по десятибалльной шкале Апгар (табл. 6).

Из приведенных данных видно, что легкая степень асфиксии (5–7 баллов) установлена у одной новорожденной (2,9 %) девочки. Большинство инфицированных новорожденных родилась в удовлетворительном состоянии — 33 (97,1 %).

У всех детей после рождения оценивали антропометрические данные: средняя масса тела новорожденных девочек составила (3417 ± 403,5) г; средний рост — (51,2 ± 1,6) см, диапазон колебания — от 48 см до 53 см. Данные о весе исследуемых новорожденных представлены в табл. 7.

На основании параметров развития при рождении у 2 инфицированных девочек (5,9 %) была диагностирована задержка внутриутробного роста и развития (ЗВУР).

При изучении заболеваемости в течение раннего неонатального периода у 4 инфицированных новорожденных (11,8 %) врачи смежных специальностей выявили различную сопутствующую экстрагенитальную патологию (табл. 8).

У большинства девочек, инфицированных *T. vaginalis*, отмечалось гладкое течение раннего адаптационного периода, при этом отторжение пуповинного остатка произошло не позднее 10-го дня, первичная убыль массы тела была не более 10 %.

Один ребенок (2,9 %) в среднетяжелом состоянии (диабетическая фетопатия) для дальнейшего лечения переведен в отделение патологии новорожденных детской больницы.

С целью выделения групп инфекционного риска были изучены клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности течения трихомонадной инфекции в исследуемой группе детей. Верификация трихомонадной инфекции у всех 34 новорожденных девочек (100 %) основывалась на идентификации *T. vaginalis* бактериологическим методом исследования. Другие маркеры ИППП не выявлены.

Для оценки особенностей клинического течения трихомонадной инфекции у новорожденных девочек в ранний неонатальный период проведе-

Таблица 5. Гестационный возраст новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis* (n = 34)

Гестационный возраст, нед	Количество пациентов
36–37	1 (2,9 ± 2,9)
38–39	15 (44,1 ± 8,5)
40–41	18 (52,9 ± 8,6)

Таблица 6. Оценка состояния новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*, по шкале Апгар (n = 34)

Оценка	Количество пациентов
5–7	1 (2,9 ± 2,9)
6–8	9 (26,5 ± 7,6)
8 и более	24 (70,6 ± 7,8)

Таблица 7. Весовой диапазон новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis* (n = 34)

Вес новорожденных, г	Количество пациентов
2500–2999	6 (17,6 ± 6,5)
3000–3499	12 (35,3 ± 8,2)
3500–3999	13 (38,2 ± 8,3)
4000–4500	3 (8,8 ± 4,9)

Таблица 8. Структура экстрагенитальной патологии новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*, в ранний неонатальный период (n = 34)

Патология	Количество пациентов
Диабетическая фетопатия	1 (2,9 ± 2,9)
Перелом ключицы	1 (2,9 ± 2,9)
Врожденный вывих бедра	1 (2,9 ± 2,9)
Врожденный порок сердца	1 (2,9 ± 2,9)

но тщательное объективное генитальное и экстрагенитальное обследование (табл. 9).

Эти признаки с одинаковой частотой встречались как у девочек, инфицированных *T. vaginalis*, так и у практически здоровых новорожденных из группы контроля, что интерпретировано как проявления десквамативного вульвовагинита — транзиторного состояния новорожденных (половой криз).

Санация 34 новорожденных девочек (100 %) выполнена согласно приказу МОЗ Украины № 286 и заключалась в местном лечении путем промывания влагалища через тонкий катетер 0,02 % раствором фурацилина. Вопрос назначения этиотропной противотрихомонадной терапии решали индивидуально в каждом конкретном случае на основании результатов клинико-лабораторного контроля излеченности с обязательным использованием культурального метода диагностики. Элиминация *T. vaginalis* у новорожденных девочек при первом контрольном исследовании (через 7–10 дней) после проведения местного лечения (промывание 0,2 % раствором фурацилина) составила 30 (88,2 %) случаев. Остальным 4 (11,8 %) новорожденным была назначена этиотропная местная терапия в виде 1 % вагинального геля с метронидазолом 2 раза/сут в течение 5 дней. Контрольное исследование (через 7–10 дней) после проведения этиотропного лечения показало, что этиологическое выздоровление наступило во всех 4 случаях. Ни у одной новорожденной не наблюдались побочные явления местной противотрихомонадной терапии.

Излеченными считали только тех женщин и новорожденных, у которых клиническое выздоровление сочеталось с этиологическим. Пациенты находились на диспансерном наблюдении в течение 3 мес. Контрольные обследования проводили ежемесячно в течение 3 мес с обязательным использованием культурального метода диагностики.

В процессе исследования проведены диспансерные мероприятия в эпидемических очагах по привлечению для обследования, а при необходимости и для лечения источников заражения *T. vaginalis*. Во всех случаях также обследованы и пролечены половые партнеры инфицированных женщин не только по клиническим, но и по эпидемиологическим показаниям. Также были даны рекомендации по привлечению для обследования, а при необходимости и для лечения других субъектов, находящихся в близком контакте с инфицированными женщинами, включая детей от предыдущих беременностей.

#### Морфологические особенности плодовых оболочек при трихомонадной инфекции

Имеющиеся недостаточные и противоречивые данные литературы не дают четкого представления о возможности внутриутробного заражения плода трихомонадами, хотя есть единичные сообщения об обнаружении *T. vaginalis* в околоплодной жидкости и легких новорожденных [17].

При проведении параллельного бактериологического исследования 90 образцов околоплодной жидкости и морфологического исследования данных амниотической оболочки *T. vaginalis* выявлена в 6 (6,7 ± 2,6 %) случаях. При обнаружении *T. vaginalis* в околоплодной жидкости этот возбудитель был в околоплодных оболочках, а также в вагинальном содержимом женщин и половых путях их новорожденных девочек.

Макроскопическое исследование: амниотические оболочки несколько тускловаты, полупрозрачные, с белесоватыми включениями. Гистологическое исследование показало выраженные дистрофические изменения в эпителии амниона, поля десквамации, ядра эпителия теряют свою ориентацию относительно базальной мембраны (рис. 1). В целом клетки эпителия расположены беспорядочно за счет некробиотических изменений, неодинако-

Таблица 9. Анализ данных генитального и экстрагенитального исследования новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*

Признак	Исследуемая группа (n = 34)	Контрольная группа (n = 20)
Отечность вульвы	34 (100)	20 (100)
Закрытие входа во влагалище вязкой слизью	34 (100)	20 (100)
Обильные вагинальные слизистые выделения	21 (61,8 ± 8,3)	13 (65,0 ± 10,7)
Кислая реакция вагинального содержимого (рН = 4,0–4,5)	34 (100)	20 (100)
Единичные лейкоциты (вагинальный мазок)	13 (38,2 ± 8,3)	8 (40 ± 11,0)
Единичные эритроциты (вагинальный мазок)	2 (5,9 ± 4,0)	1 (5,0 ± 4,9)
Эпителиальные клетки (вагинальный мазок)	34 (100)	20 (100)
Нагрубание молочных желез	3 (8,8 ± 4,9)	2 (10 ± 6,7)

вых размеров клеток (от мелких до крупных), что придает эпителию выраженный полиморфизм. Цитоплазма большей части эпителиоцитов с выраженной базофилией, что можно рассматривать как начальные некробиотические изменения.

Отмечаются большие массы фибриноида, вокруг которых появляются очаговые лейкоцитарные инфильтраты. Клеточные элементы, окружающие поля фибриноидного некроза (миобласты, фибробласты, клетки Кашенко – Гофбауэра), с просветленной вакуолизированной цитоплазмой.

Следует отметить, что среди эпителиоцитов отмечаются одиночные некрупные клетки треугольной формы с округлым ядром, цитоплазма таких клеток базофильна. Некробиотические процессы в эпителии, степень воспалительных реакций наиболее выражены вокруг таких клеток. Описанные клетки являются *T. vaginalis*. При этом среди воспалительного инфильтрата преобладают макрофаги, количество лейкоцитов не велико (рис. 2).

Базальная мембрана амниона неравномерна. Встречаются участки ее выраженного утолщения, гомогенизации. При окраске по ван Гизону такие участки характеризуются наличием грубоволокнистой соединительной ткани. В то же время имеются зоны ее резкого истончения, наличие которых угадывается по тонким пикрофукинофильным волокнам, выявляемым при окрашивании по ван Гизону (рис 3).

Отмечается некоторое утолщение губчатого слоя. Соединительнотканые волокна губчатого слоя с явлениями умеренно выраженного отека и разволокнения, интенсивно пикрофуксинофильны при окрашивании по ван Гизону. В зонах, прилежащих к полям фибриноидного некроза, коллагеновые волокна сливаются в толстые пучки, с трудом дифференцируемые даже при окраске пикрофуксином.

Эндотелий сосудов десквамирован, стенка сосудов резко утолщена, в одних случаях гомогенизирована, в других – интенсивно инфильтрирована лимфоидными элементами. Гомогенизация стенок мелких артерий отмечается за счет гиалинизации. Одновременно в периваскулярном пространстве таких волокон отмечается выраженный периваскулярный склероз.

#### Алгоритм основных рекомендаций по лечебно-профилактическим мероприятиям при трихомонадной инфекции у беременных и новорожденных

Исследования позволяют предложить алгоритм основных рекомендаций по лечебно-профилактических мероприятиях борьбы с трихомонадной инфекцией у беременных и новорожденных, осно-

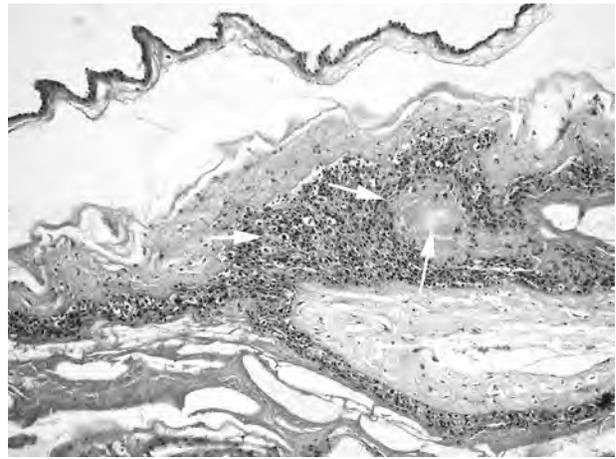


Рис. 1. Дистрофические изменения клеток амниона, поля десквамации, некробиотические изменения, неодинаковый размер клеток  
Окраска гематоксилином и эозином (× 100)

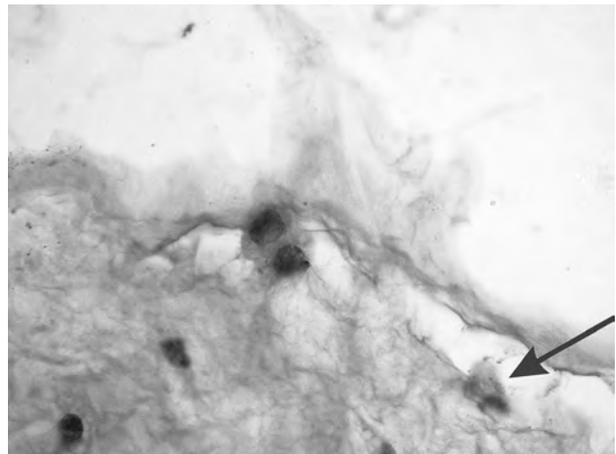


Рис. 2. *T. vaginalis* (клетки с треугольными очертаниями и округлым ядром) среди очагов фибриноидных изменений  
Окраска гематоксилином и эозином (× 100)

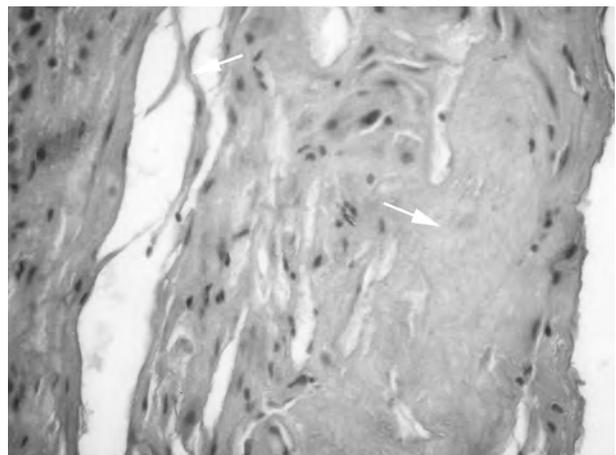


Рис. 3. Неравномерная толщина базальной мембраны с очагами разволокнения, утолщения, гомогенизации  
Окраска гематоксилином и эозином (× 100)

ванный на преемственной четкой и эффективной организации системы, охватывающей все профильные службы здравоохранения — венерологическую, акушерско-гинекологическую, урологическую, терапевтическую, педиатрическую.

#### Беременные:

- обследование на урогенитальный трихомоноз мужчин и женщин, вступающих в брак и планирующих рождение детей;
- обследование всех беременных и выделение групп инфекционного и перинатального риска;
- обследование беременных, которые в анамнезе имеют трихомоноз, с обязательным использованием бактериологического метода верификации *T. vaginalis*;
- обследование женщин, которые на момент настоящей беременности или в анамнезе имеют кольпит неясной этиологии, с обязательным использованием бактериологического метода верификации *T. vaginalis*;
- использование при обследовании беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и высоким перинатальным риском бактериологического метода исследования;
- санация очагов урогенитальной трихомонадной инфекции у беременных с высоким репродуктивным риском, с учетом срока гестации;
- санация половых партнеров, а также других субъектов, находящихся в близком контакте с беременными, включая детей от предыдущих беременностей;
- обязательный контроль излеченности с последующим диспансерным наблюдением;
- соблюдение санитарно-гигиенических норм и просветительной работы среди будущих родителей и медицинского персонала, а также стерилизационного режима лечебных учреждений.

#### Новорожденные:

- определение групп инфекционного риска;
- обследование новорожденных, матери которых на момент родов или в анамнезе имеют урогенитальный трихомоноз, с обязательным использованием бактериологического метода;
- обследование новорожденных, матери которых на момент родов или в анамнезе имеют кольпит неясной этиологии, с обязательным использованием бактериологического метода обнаружения *T. vaginalis*;
- обследование детей, у которых родители или другие субъекты, находящиеся в близком контакте с ними, включая детей от предыдущих беременностей матерей, страдают урогенитальным трихомонозом, с обязательным использованием бактериологического метода исследования;

- обследование на наличие *T. vaginalis* новорожденных с симптомами вульвовагинита и дизурическими явлениями, с обязательным использованием бактериологического метода исследования;

- обследование новорожденных на наличие трихомонадной инфекции при подозрении сексуального насилия над ними;
- санация инфицированных новорожденных;
- санация родителей или других субъектов, находящихся в близком контакте с ними, включая детей от предыдущих беременностей, страдающих урогенитальным трихомонозом;
- обязательный контроль излечения с последующим диспансерным наблюдением;
- соблюдение санитарно-гигиенических норм, стерилизационного режима лечебного учреждения, а также просветительной работы среди родителей, работников детских учреждений и медицинского персонала.

#### Выводы

Матери новорожденных девочек с отягощенным акушерско-гинекологическим (97,1 %) анамнезом, высокой частотой гестационных осложнений (88,2 %), а также соматической патологией (73,5 %) представляют группу риска по перинатальному инфицированию *T. vaginalis* своих новорожденных детей.

Распространенность трихомонадной инфекции среди новорожденных девочек от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом составляет 22,2 %. Специфических клинических проявлений трихомонадной инфекции у новорожденных девочек в ранний неонатальный период не было. Поэтому единственным способом верификации трихомонадной инфекции у всех (100 %) новорожденных девочек в ранний неонатальный период остается бактериологический метод исследования, так как в наших исследованиях были получены отрицательные бактериоскопические результаты.

При сочетании беременности с трихомонадной инфекцией в 6,7 % случаев получены бактериологические и морфологические доказательства возможного присутствия *T. vaginalis* в амниотической жидкости и околоплодных оболочках рожениц. При этом в последе формируется картина хориоамнионита, который характеризуется массивными фибриноидными некрозами, склеротическими изменениями губчатого вещества, активной макрофагальной реакцией направленной на элиминацию возбудителя.

Обнаружение *T. vaginalis* в амниотической жидкости, околоплодных оболочках, половых путях матерей и новорожденных, в частности,

при родоразрешении с помощью операции кесарева сечения, имеет клинико-эпидемиологическое значение в плане доказательства возможности внутриутробного заражения плода, а не только интранатального, при котором инфицирование ребенка реализуется при прохождении через родовые пути матери.

Вопросы своевременного рационального лечения трихомоноза у новорожденных, в частности и целесообразности назначения этиотропной протистостатической терапии, решаются индивидуально с предварительной объективизацией степени риска реализации инфекции в каждом кон-

кретном случае на основании результатов клинико-лабораторного контроля излечения, с обязательным использованием культурального метода диагностики.

Для борьбы с трихомонозом беременных и новорожденных необходима преемственная четкая и эффективная организация комплекса медико-социальных мероприятий по профилактике, охватывающая все профильные службы здравоохранения — венерологическую, акушерско-гинекологическую, урологическую, терапевтическую, педиатрическую, а также практическая реализация результатов научных исследований.

### Список литературы

1. Галникіна С.О., Хміль С.В., І.Я. Гумена. Дерматологічні аспекти вагітності. Частина 3 // Укр. журн. дерматол. і венерол.— 2007.— № 4 (27).— С. 44—49.
2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология послета.— СПб, 2002.— С. 349—356.
3. Кисина В.И. Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем, у детей: клинические аспекты диагностики и лечение // Лечащий врач.— 2004.— № 5.— С. 34—40.
4. Клименко Б.В., Авазов З.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. Трихомоноз мужчин, женщин и детей.— СПб: Питер, 2001.— 184 с.
5. Коколина В.Н. Гинекология детского возраста.— М.: Медпрактика, 2003.— 268 с.
6. Мавров Г.І., Степаненко В.І., Чінов Г.І. та ін. Урогенітальний трихомоніаз: новітні підходи до діагностики і лікування (методичні рекомендації).— К., 2004.— 22 с.
7. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей.— Х.: Факт, 2007.— 792 с.
8. Малова И.О. Урогенитальные инфекции у девочек младшего возраста (до 12 лет): эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, профилактика: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2000.— 44 с.
9. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції. TORCH-інфекції: діагностика, лікування та профілактика.— Тернопіль: Укрмедкнига, 2007.— 138 с.
10. Нагорный В.А., Должиков А.А., Ермак Д.В. и др. Анализ инфекционных и некоторых неинфекционных факторов развития патологии послета / Мат. II съезда Российского общества патологоанатомов.— М., 2006.— С. 290—292.
11. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития / Под ред. академика РАМН проф. В.И. Кулакова, проф. Е.В. Уваровой.— М.: Триада-Х, 2004.— 50—56 с.
12. Хаммершлаг М.Р. Заболевания, передаваемые половым путем, у детей // ИППП.— 1999.— Т. 3.— С. 4—11.
13. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. и др. Основы перинатологии.— М., 2002.— С. 513—531.
14. Ameri J. // Trop. Med.— 2008.— Vol. 78 (1).— P. 117—119.
15. Balaka B. et al. // Arch. Pediatrics — 2005.— Vol. 12 (5).— P. 514—519.
16. Bowden F.J., Garnett G.P. Trichomonas vaginalis epidemiology and analyzing a model of treatment intervention // Sex. Transm. Infect.— 2000.— Vol. 76 (4).— P. 248—256.
17. Cotch M.F., Pastorek J.G. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The vaginal Infections and Prematurity Study Group // Sex. Transm. Dis.— 1997.— Vol. 24.— P. 353—360.
18. Grice A.C. Vaginal infection causing spontaneous rupture of the membranes and premature delivery // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.— 1974.— № 14.— P. 156—168.
19. McLaren L.S., Davis L.E., Healy G.R., James C.G. Isolation of Trichomonas vaginalis from the respiratory tract of infants with respiratory diseases // Pediat.— 1983.— Vol. 71, N 6.— P. 888—890.
20. Saurina G.R., Mc Cormack W.M. Trichomoniasis in pregnancy // Sex. Transm. Dis.— 1997.— 24.— P. 361—362.
21. McLaren L.S., Davis L.E., Healy G.R., James C.G. Isolation of Trichomonas vaginalis from the respiratory tract of infants with respiratory diseases // Pediat.— 1983.— Vol. 71, N 6.— P. 888—890.
22. Sparks R.A., Williams G.L., Boyce J.M.H. et al. Antenatal screening for candidiasis, trichomoniasis, and gonorrhoea // Br. J. Vener. Dis.— 1975.— 61.— P. 110—115.
23. Thin R.N.T., Michael A.N. Sexually transmitted disease in antenatal patients // Br. J. Vener. Dis.— 1970.— 46.— 126—128.
24. Zawadowski J. // Wiad. Parazyt.— 1969.— Vol. 15.— P. 473.

Г.І. Мавров, Т.В. Осинська

## Трихомоноз вагітних та новонароджених. Частина 2

У статті наведено дані щодо епідеміології, діагностики, особливостей клінічного перебігу, лікування та профілактики трихомонадної інфекції у новонароджених дівчаток.

G.I. Mavrov, T.V. Osinskaya

## Trichomonas vaginalis infection of pregnant women and newborns. Part 2

This pilot research is devoted to analysis of the epidemiology, clinical manifestation, diagnostics, treatment and prophylaxis of Trichomonas vaginalis infection of newborns.

## 7-й весенний симпозиум Європейської академії дерматології і венерології (13—16 мая, Цавтат, Хорватія)



Під девізом «Гармонія в дерматології і венерології» 13—16 мая в місті Цавтат (Хорватія) пройшов 7-й весенній симпозиум Європейської академії дерматології і венерології (EADV).

На церемонії відкриття виступили президент Європейської академії дерматології і венерології професор Андреас Катсамбас, який побажав учасникам симпозиуму успіхів і повідомив, що на ньому зібрався дерматологів і венерологів з 63 країн світу, а також висловив надію, що учасники залишаться задоволені симпозиумом і дізнаються багато нового і цікавої інформації.

Професор Ясна Липоженчич, голова симпозиуму, підкреслила, що, крім європейських країн, участь в симпозиумі приймають дерматологів і венерологів з США, Мексики, ОАЕ, Марокко, Кореї і Японії, і додала, що подібні зустрічі дають можливість спеціалістам з усього світу обмінятися досвідом.

На симпозиумі багато уваги було приділено опухольям шкіри, алергічними захворюваннями, акне, а також косметології і дерматології.

Одною з перших була лекція доктора Амира Музура «Вехи історії дерматології і венерології Хорватії» про етапи розвитку Хорватської дерматовенерологічної школи і провідних дерматовенерологів цієї країни (Carl Heizmann, Franjo Kogoj, Ante Vukas). Було згадано, що в 20-і роки ХХ століття професор з Києва Володимир Тереминський був запрошений очолити кафедру шкірних захворювань в університеті міста Загреб. Однак Володимир Іполитович не зміг скористатися запрошенням через змушену еміграцію в Париж. На фокусній секції по дерматоскопії провідний спеціаліст в цій області доктор Кітлер Харальд (Віна, Австрія) підкреслює, що дерматоскопія є простим неінвазивним діагностичним методом при пігментних і безпігментних ураженнях шкіри, привів випадки з клінічної практики і розповів, як використовувати цей діагностичний метод в складних діагностичних випадках.

Доктор Кітлер Харальд провів секцію «Протестуйте себе в дерматоскопії», де слухачам пропонували самостійно встановити діагноз, маючи в наявності дерматоскопічне зображення патологічного утворення.

Доктор Серена Бонін (Італія) в доповіді «Епідеміологія меланом» привела дані про зростання захворюваності меланомою в останнє десятиліття, що може бути пов'язано з впливом навколишнього середовища, а також з образом життя. Було відзначено, що в останнє час різко збільшилася захворюваність меланомою молодих людей 20—24 років.

Доктор Крістіан Діль (Франція) представив новий крем «Содермикс», який показав хороші результати як протиприщовий препарат, а також як допоміжний засіб при псоріазі і екземі. «Содермикс» надає ефективний вплив при запаленні завдяки високому вмісту супероксиддисмути —

фермента, экстрагированного из зеленых томатов. Супероксиддисмутаза уничтожает свободные радикалы, которые могут появляться при физиологичном метаболизме. Когда выработка свободных радикалов превышает норму (например, при воспалительном процессе) физиологичный уровень супероксиддисмутазы становится недостаточным для возобновления физиологичного баланса и нуждается в дополнительном ее поступлении извне. При местном использовании препарата «Содермикс» кожа получает супероксиддисмутазу, что помогает уменьшить воспалительный процесс. На лекции были представлены результаты клинических испытаний этого препарата. Недавно препарат «Содермикс» появился и в Украине.

Доктор Ханеке Екарт (Швейцария) рассказал об опухолевых заболеваниях ногтей. Он описал редкие патологии. Онихоматрикома — подногтевая опухоль пальцев рук и ног. Она была описана в 1992 году, в англоязычной литературе описано 30 случаев этого заболевания. При онихоматрикоме происходит разрастание поверхности матрикса, что приводит к утолщению поверхности ногтя и приобретению им желтого цвета.

Профессор Йоханес Ринг (Германия) рассказал о влиянии окружающей среды на кожу и кожных аллергических реакциях. Все основные патогенетические иммунные реакции имеют своих «представителей» в каждом аллергическом ответе. Дерматологи должны хорошо знать раздел аллергологии.

Підготувала Е.В. Коляденко  
Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца

## Первые годы существования госпитальной дерматологической клиники (из записок профессора М.И. Стуковенкова)

Введение в действие устава российских университетов было высочайше утверждено 18 июня 1863 года, что положило начало дерматологической клинике в Университете святого Владимира. Она была открыта при Киевском военном госпитале, где уже ранее действовали терапевтическая и хирургическая клиники. Клиническое отделение болезней кожи открылось в сентябре 1864 года. Главный врач госпиталя Генрицы выделил три госпитальных каземата для помещения 50 больных и дал распоряжение о направлении всех пациентов, поступающих в госпиталь с болезнями кожи, в новое отделение. Заведовать им было поручено адъюнкт-профессору Л.К. Горецкому, также Людвиг Каземирович начал читать лекции для студентов 9 и 10 семестров по 2 часа в неделю. Кроме того, ему было поручено 2 раза в неделю держать дерматологическую клинику, причем в первом случае посещение лекций для студентов было обязательным, а во втором — необязательным.

На нужды новой клиники (приобретение инструментов, книг, препаратов) университет ежегодно выделял 150 рублей.

Г О Д Ь.	Больных составило.	Поступило.	Всего составило.	Выдворено и переведено.	Умерло.	Осталось.
1866	—	305	305	184	2	29
1866	59	400	439	408	4	26
1867	26	349	385	334	6	66
1868	56	205	261	220	7	27
1869	27	408	435	419	8	13
1870	18	254	267	224	10	17
1871	47	329	296	253	6	37
1872	37	307	314	200	1	34
1873	54	298	242	215	6	21
1874	21	319	340	311	8	26
1875	21	283	269	188	8	18
1876	18	288	311	280	—	31
1877	33	648	679	631	7	41
1878	41	96	137	107	1	29
1879	28	262	291	254	8	34
Итого	411	4729	5144	4628	67	449

Пребывание больных в стационаре дерматологической клиники во время 15-летней деятельности Л.К. Горецкого (публикуется впервые)

5 ноября 1864 года при открытии клиники Л.К. Горецкий прочитал вступительную лекцию «Введение в систематическое клиническое учение о кожных болезнях». В первый же год существования в клинике пролечили 205 больных. Все они были исключительно мужского пола, от 15 до 60 лет, нижних чинов военного сословия. На средства, отпускаемые университетом, Л.К. Горецкий обустроил при клинике клинический кабинет. Он был снабжен необходимой мебелью и инструментами, а также 37 муляжами различных патологий кожи, которые Л.К. Горецкий выписал из Парижа. Муляжи изготовил Барретт, работы которого и сегодня представлены в музее дерматологии госпиталя святого Луи.

Библиотека клиники насчитывала 82 книги, среди которых были атласы профессора Гебры.

В 1880 году Л.К. Горецкий вышел в отставку по состоянию здоровья.

В 1883 году заведывание дерматологической клиникой было поручено М.И. Стуковенкову.

Г О Д Ь.	Число инструментов и аппаратов.	Число томов книг.	Число мебели.	Всего на сумму.	
				РУБЛИ.	КОП.
1866	15	—	10	147	47
1867	7	—	1	48	50
1868	5	2	—	6	45
1869	3	—	—	98	22
1870	2	4	—	27	30
1871	26	—	—	132	50
1872	—	3	—	172	75
1873	1	4	2	26	95
1874	17	2	—	291	74
1875	21	4	—	438	20
1876	1	32	—	192	71
1877	2	15	—	59	5
1878	1	12	—	47	25
1879	—	4	—	19	83
Итого	103	62	13	1708	92

Таблица поэтапного оснащения клиники во время деятельности Л.К. Горецкого (публикуется впервые)

Он также читал лекции по кожным и сифилитическим болезням для студентов 9 и 10 семестров, но уже по 4 часа в неделю. В 1883 году в клинике лечилось 220 пациентов.

### 1883 год

126 больных с кожной патологией:

- чесотка (*Scabies*) — 59 (43 %);
- экзема (*Eczema*) — 20 (16 %);
- рожа (*Erysipelas*) — 18 (14 %);
- парши (*Favus*) — 12 (9,5 %);
- сухой лишай (*Psoriasis*) — 5 (4 %);
- почесуха (*Prurigo*) — 3 (2 %);
- корь (*Morbilli*) — 2 (1,6 %);
- оспа (*Variolosis*) — 2 (1,6 %);
- зудящий лишай (*Herp. tonsur*) — 1 (0,8 %);
- разъед. лишай (*Lupus*) — 1 (0,8 %);
- рыбаья кожа (*Ichtyosis*) — 1 (0,8 %);
- эритема (*Eryth. Ext.*) — 1 (0,8 %);
- крапивная сыпь (*Urticaria*) — 1 (0,8 %).

131 больных сифилисом:

- с первичными явлениями — 13 (9,8 %);

- в кондиломатозном периоде — 100 (75,8 %):
  - из них с сифилитической эритемой общего покрова — 30 (22,7 %);
  - с папулами — 66 (50 %);
  - с пустулезными явлениями — 4 (3 %);
- в третичном периоде — 19 (14 %);
- с поражением костей и кожи — 11 (8 %).

М.И. Стуковенкову удалось добиться от университетского совета увеличения штатной ежегодной суммы на содержание кабинета и на расходы по дерматологической клинике со 150 до 500 рублей. Также совет университета на обустройство клиники единоновременно выделил 840 рублей. На эти деньги был приобретен инструментарий для патофизиологических исследований и терапевтических целей.

В те времена Киевская дерматологическая клиника была одной из лучших в Российской империи.

*Материалы для статьи взяты из архивных материалов отчета М.И. Стуковенкова о работе дерматологической клиники (публикуются впервые).*

Подготовила Е.В. Коляденко  
Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца



## Пам'яті Наталії Олексіївни Радзиховської

22 травня 2010 року на 43-му році життя у розквіті творчих сил після тяжкої хвороби залишила нас лікар-дерматовенеролог Рівненського обласного шкірно-венерологічного диспансеру Наталія Олексіївна Радзиховська.

Наталія Олексіївна народилася 18 листопада 1967 року в місті Рівному в сім'ї службовців.

Після закінчення в 1985 році середньої школи протягом року працювала санітаркою в пологовому будинку. 1986 року вступила на підготовче відділення Тернопільського медичного інституту, який успішно закінчила в 1993-му. Навчання поєднувала з роботою молодшою медичною сестрою в Тернопільській обласній дитячій лікарні.

По закінченні інтернатури в 1995 році стала працювати лікарем-дерматовенерологом

Рівненського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, де зарекомендувала себе як сумлінний, дисциплінований, з високим почуттям відповідальності працівник, грамотний високопрофесійний фахівець. Як лікар-дерматовенеролог вищої категорії, чуйна та добра людина, мала авторитет і повагу серед підлеглих, колег, пацієнтів. Без активної участі Наталії Олексіївни не обходився жоден громадський захід у диспансері. Постійне прагнення до підвищення рівня своєї кваліфікації спонукали Н.О. Радзиховську до участі практично в усіх українських науково-практичних конференціях, форумах.

*Дерматовенерологи Рівненської області глибоко сумують через непоправну втрату колеги, висловлюють щире співчуття її родині.*

## 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 менш 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 глутатионової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник. — 1998. — Т. 2, № 2. — С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compsyon 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 відповідей 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**