

ISSN 1727-5725

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-  
дерматовенерологів і косметологів

№ 3 (38)  
2010

УЖДВК

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор В. Г. Коляденко

ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2010 р.



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



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

Ukrainian Journal of  
Dermatology, Venerology,  
Cosmetology

Scientific and practical journal

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

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

## Засновники

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

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

## ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

### Москаленко В. Ф.

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

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13586-2560ПР від 16.01.2008 р.

## Журнал атестовано Вищою атестаційною комісією України

Додаток до постанови Президії  
ВАК України № 1-05/4 від 26.05.2010 р.

## Рекомендовано Координаційною Радою НМУ ім. О. О. Богомольця

Протокол № 1 від 01.10.2010 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 «Аванпост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої  
справи ДК №1480 від 26.03.2003 р.  
Підписано до друку 23.09.2010 р.  
Замовлення №0310Д  
Ум. друк. арк. 26,04  
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.

Нікула Т. Д.

### Степаненко В. І.

заступник головного  
редактора

Чекман І. С.

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Айзятупов Р. Ф. (Донецьк)

Андрашко Ю. В. (Ужгород)

Афоніна Г. Б. (США)

Бочаров В. А. (Запоріжжя)

Волощенко І. І. (Київ)

Галнікіна С. О. (Тернопіль)

Грінський Вецлав (Польща)

Городиловський Н. Є. (Львів)

Грандо Сергій (США)

Гребенніков В. А. (Росія)

Гуркевич Ганна (Польща)

Дацук А. М. (Харків)

Дудченко М. О. (Полтава)

Дюдюна 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)

Ягвдік 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

## ЮВІЛЕЇ

- 5 К 85-летию Бориса Тихоновича Глухенького
- 6 До ювілею Володимира Григоровича Коляденка
- 7 До 75-річчя Павла Петровича Рижка
- 9 До ювілею Тетяни Віталіївни Проценко

## ПРИВІТАННЯ

- 10 Харківські медики — переможці всеукраїнського конкурсу

## ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- 11 Інформація головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» професора В.І. Степаненка про організаційні заходи, проведені у I півріччі 2010 року
- 13 Паспорт спеціальності

## ДЕРМАТОЛОГІЯ

- 20 Drug delivery: дерматологический аспект  
**И.С. Чекман, Е.В. Коляденко, Т.В. Звягинцева, А.О. Сырова**
- 28 Роль імунної системи шкіри в патогенезі психічних захворювань герпесвірусного генезу  
**Н.В. Коляденко, М.В. Хайтович, В.Є. Казмірчук, Д.В. Мальцев, Х.С. Живаго**
- 31 Артропатичний псоріаз: проблемні питання діагностики та диференціації Частина 2  
**О.О. Сизон, В.І. Степаненко**
- 42 Сучасний погляд на місце кератолітика в комплексному лікуванні псоріазу  
**Ю.В. Андрашко, І.Й. Шаркань**
- 47 Рациональный выбор средств наружной терапии осложненных дерматозов  
**Л.А. Болотная**
- 53 Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини  
**В.І. Степаненко, О.Ю. Туркевич, О.О. Сизон, О.В. Горбенко**
- 64 Интегральный подход к наружной терапии atopического дерматита  
**А.А. Кубанова, Д.В. Прошутинская, Л.В. Текучева, И.Н. Авдиенко**
- 71 Практичний погляд на застосування топічних глюкокортикостероїдів для лікування стероїдчутливих дерматозів  
**К.В. Семенуха, О.В. Горбенко, О.А. Ковальська, О.М. Семенуха, О.А. Салей**
- 77 Крапивница: проблемы ведения пациентов и возможности современной терапии  
**Т.В. Святенко, Н.Д. Гетало, Л.Н. Трифонова, Л.А. Малегина, В.К. Шляхова, Л.А. Андриуца, Н.В. Михайлец**
- 82 Системная энзимотерапия при псориатическом артрите  
**Р.К. Кешилева, А.Б. Рахматов**

**КОСМЕТОЛОГІЯ**

- 85 Реактивация метаболической активности кожи  
**Н.Н. Деркач, М.В. Коржов, Т.М. Скородед, В.И. Коржов**
- 89 Прогрессивные технологии ведения больных  
с угревой болезнью и постакне  
**Е.Н. Волкова, Н.К. Осипова, А.А. Григорьева, В.В. Платонов**
- 95 Досвід застосування препарату «Стоп Демодекс»  
у лікуванні поєднаних патологій шкіри обличчя  
**Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова**

**МІКОЛОГІЯ**

- 99 Современное комплексное лечение  
при атипичных формах микроспории  
**Е.С. Шмелькова**
- 103 Тербинафин или гризеофульвин?  
**Е.В. Кравец**
- 109 Сучасний стан проблеми мікозів  
та застосування сертаконазолу в їх лікуванні  
**В.В. Короленко**

**ВЕНЕРОЛОГІЯ**

- 117 Иммуные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии  
(Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis)  
**Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный**
- 123 Лечение осложненного урогенитального хламидиоза  
с применением азитромицина («Сумамед»)  
в сочетании с патогенетической терапией  
**Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.П. Чинов**
- 128 Комплексне лікування запалень сечостатевої системи хламідійного  
та мікоплазмозного генезу з використанням препарату «Ліпоферон»  
**П.В. Федорич, О.О. Лаврова, Л.Я. Федорич**
- 133 Застосування препаратів похідних гуанозину  
в лікуванні генітального герпесу  
**В.І. Степаненко, В.В. Короленко, С.В. Іванов**
- 140 Диагностическая значимость гистологического исследования  
при раннем изолированном склероатрофическом лихене вульвы  
**К.В. Романенко**

**ТЕЗИ**

- 147 Тези доповідей II (IX) З'їзду Української асоціації  
лікарів-дерматовенерологів і косметологів  
(20—22 жовтня 2010 року, Одеса)

223 ДО УВАГИ ПЕРЕДПЛАТНИКІВ

224 ДО УВАГИ АВТОРІВ



## К 85-летию Бориса Тихоновича Глухенького

Известному ученому, видному представителю Украинской (Киевской) научной школы дерматовенерологов, доктору медицинских наук, профессору, вице-президенту Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов Борису Тихоновичу Глухенькому исполнилось 85 лет.

Б.Т. Глухенький родился 13 августа 1925 года в г. Ростове-на-Дону в семье врачей. В 1942 году окончил с отличием среднюю школу и поступил на 1-й курс Орджоникидзевского медицинского института, находившегося в эвакуации в г. Ереване. В 1944 году перевелся на учебу во Львовский медицинский институт. После окончания с отличием высшего учебного заведения в 1947 году был зачислен врачом-ординатором клиники дерматологии Львовского медицинского института и проработал на этой должности до 1951 года.

В 1951–1952 гг. Б.Т. Глухенький работал ученым секретарем Львовского НИИ дерматологии и венерологии, а затем в течение года — главным врачом районного кожно-венерологического диспансера № 2 г. Львова.

С 1953 по 1955 г. Борис Тихонович — младший научный сотрудник Львовского НИИ дерматологии и венерологии. В конце 1955 года занял по переводу должность ассистента кафедры дерматологии и венерологии Киевского медицинского института.

В 1961 году Б.Т. Глухенький перешел на работу в Киевский институт усовершенствования врачей на должность доцента кафедры дерматовенерологии, а в 1978 году был избран заведующим этой кафедры, которую возглавлял до 1993 года. С 1993-го по 2003-й продолжал работать профессором кафедры дерматовенерологии Киевской медицинской академии последипломного образования. С 2004 года по настоящее время работает

ведущим научным сотрудником отдела профпатологии Института медицины труда АМН Украины.

Б.Т. Глухенький — талантливый ученый-дерматовенеролог. В 1955 году он защитил кандидатскую диссертацию, посвященную проблемам поражения печени при лечении больных сифилисом препаратами мышьяка, а в 1974 году — докторскую диссертацию по вопросам этиологии, патогенеза и лечения экземы и экзематозных реакций. Опубликовал 4 монографии и более 200 научных статей по различным проблемам дерматовенерологии.

Борис Тихонович — педагог с большой буквы. Он подготовил 18 кандидатов и 1 доктора медицинских наук по специальности «кожные и венерические болезни».

Многогранной была и продолжает оставаться общественная деятельность Б.Т. Глухенького на профессиональном поприще. В 1978 году он был избран председателем правления Киевского научного общества врачей-дерматовенерологов, а в 1980 году — заместителем председателя Украинского научного общества врачей-дерматовенерологов. С 1992-го по 1999 год Борис Тихонович — председатель Украинского научного общества врачей-дерматовенерологов, а с 2000 года по настоящее время — вице-президент Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов и председатель Киевского городского отделения этой ассоциации.

На протяжении 30 лет (с 1964 г. по 1994 г.) Борис Тихонович был бессменно главным дерматовенерологом Минздрава Украины.

Врачебная, научная, педагогическая и общественная работа Б.Т. Глухенького высоко отмечена государством.

Перешагнув свой 85-летний юбилей, Б.Т. Глухенький продолжает активную врачебную, научную, педагогическую и общественную деятельность, щедро делится многолетним опытом с младшими коллегами и учениками.

*Редколлегия «Українського журналу дерматології, венерології, косметології», Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів поздравляють Бориса Тихоновича з юбилеєм і желают отменного здоров'я і нових плідотворних успіхів.*



## До ювілею Володимира Григоровича Коляденка

**В**олодимир Григорович Коляденко — доктор медичних наук (1974), професор (1977), завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб (1974–2010), декан по роботі з іноземними студентами (1971–1979), проректор з наукової роботи (1977–2010), заслужений працівник вищої школи (1987), член-кореспондент НАПН України, академік АНВО України та Української АННП, лауреат іменної премії НАН України «Фундація д-р Дем'янів. Свобода і мир для України» (1994), член Європейської академії дерматовенерологів (з 1998), головний редактор «Українського журналу дерматології, венерології і косметології» та наукового збірника «Проблеми біології та медицини», заступник головного редактора «Наукового вісника НМУ», член редакційної ради 12 наукових журналів України і Росії.

В.Г. Коляденко із 1992 року очолює спеціалізовану вчену раду із захисту докторських дисертацій при НМУ ім. О.О. Богомольця. Понад 10 років був експертом ВАК СРСР за спеціальністю «шкірні та венеричні хвороби». Очоловав Українську асоціацію лікарів-дерматовенерологів і косметологів (1999–2010). Створив наукову школу — підготував 42 докторів і кандидатів наук. Його учні очолюють кафедри в Києві, Сімферополі, Одесі, Чернівцях, Івано-Франківську, Ужгороді.

Після закінчення у 1954 році Київського медичного училища № 1 (тут, до слова, навчались у різні роки О. Вишня, М. Щорс, генерал М. Іщенко, Ю. Щербак та багато інших відомих постатей) В.Г. Коляденко проходив службу в лавах Радянської Армії (1954–1957) у славнозвісному Арзамасі-16. У 1963 році закінчив з відзнакою Київський медичний інститут. Після аспірантури при кафедрі шкірних та венеричних хвороб у 1966 році захистив кандидатську дисертацію. Подальша наукова, педагогічна і лікарська діяльність В.Г. Коляденка були пов'язані з цією

кафедрою. Тут він захистив докторську дисертацію і пройшов усі сходинки трудової кар'єри (асистент, доцент, професор, завідувач кафедри).

В.Г. Коляденко є учнем професора І.І. Потоцького. Головні напрями наукових досліджень — патогенез, діагностика і лікування хронічних дерматозів, мікозів, урогенітальних інфекцій, імунологічної та протипухлинної функції шкіри. Автор понад 600 наукових праць, зокрема 29 монографій, підручників та навчальних посібників, має 106 авторських свідоцтв на винаходи і патенти. Винахідник СРСР, чий науковий розробки неодноразово експонувалися на ВДНГ СРСР та України, нагороджені срібною медаллю та дипломами та впроваджені у медичну і фармацевтичну промисловість.

Нагороджений орденами «За заслуги» III ступеня та Дружби народів, медалями, Почесною грамотою Президії Верховної Ради України і грамотами МОЗ України. Відзначений Українською православною церквою — орденом Святого Володимира, «2000 років від Різдва Христового», Агапіта Печерського. Міжнародним біографічним інститутом у Кембриджі (Велика Британія) внесений до 2000 видатних вчених світу XX сторіччя.

Важливим досягненням Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця за час свого проректорства Володимир Григорович вважає включення закладу до переліку провідних вузів СРСР з наукової роботи, отримання університетом диплома Ю.О. Гагаріна за співпрацю з Центром підготовки космонавтів та диплома МОЗ України за перше місце в науковій роботі за рейтингом 2000 року і особливо — за зміцнення наукового потенціалу вузу та громадське визнання наукових досягнень.

Сьогодні В.Г. Коляденко, відзначивши своє 75-річчя, продовжує плідно працювати на посаді професора кафедри дерматології та венерології НМУ ім. О.О. Богомольця.

*Співробітники кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Президія Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, редакційна колегія «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» сердечно вітають ювіляра, бажують міцного здоров'я, творчого довголіття та нових успіхів у науково-педагогічній сфері.*



## До 75-річчя Павла Петровича Рижка

**25** жовтня 2010 року виповнюється 75 років з дня народження та понад 50 років практичної, наукової, педагогічної та громадської діяльності відомого вченого, практика, новатора сучасної дерматовенерології, доктора медичних наук, професора Харківської медичної академії післядипломної освіти, академіка п'яти академій наук, зокрема Міжнародної академії наук екології та безпеки життєдіяльності, головного дерматовенеролога Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, головного лікаря Харківського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, заслуженого лікаря України Павла Петровича Рижка.

П.П. Рижко народився 25 жовтня 1935 року в Харкові. Закінчив Київське військове медичне училище в 1957 році, до 1960 року служив офіцером у лавах Збройних сил.

Після закінчення Харківського медичного інституту в 1967 році працював на різних посадах у лікувально-профілактичних закладах Харкова, Південної залізниці, у Харківському науково-дослідному інституті дерматології і венерології.

З 1975 року — головний лікар Харківського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, головний дерматовенеролог Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, член міжнародної експертної комісії ВООЗ з оцінки державної політики України в боротьбі зі СНІДом та наркоманією, автор 25 монографій, понад 350 наукових публікацій, організаційно-методичних посібників та інших друкованих праць.

П.П. Рижко широко відомий медичній громадськості України і зарубіжжя.

Учасник європейських та світових конгресів дерматовенерологів і косметологів, почесний член Європейської академії дерматології та ве-

нерології, член Американського біографічного інституту.

Учні П.П. Рижка працюють у США, Німеччині, Ізраїлі, Австралії та в інших країнах світу.

П.П. Рижко — член громадської ради Міністерства охорони здоров'я України, віце-президент Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів та голова її Харківського обласного осередку, член ради Української федерації роботодавців галузі охорони здоров'я та голова її Харківської обласної організації, голова правління Харківського обласного відділення Фонду соціального страхування з тимчасової втрати працездатності (2007—2009 рр.), президент громадської організації громадян Слобожанщини «Венус», головний редактор професійної газети «Грація», яка пропагує здоровий спосіб життя, науково-практичного збірника «Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я», член редакційних колегій багатьох газет і журналів України.

П.П. Рижко — автор, розробник і керівник проекту адаптованої до програми ООН — ВООЗ Концепції боротьби із соціальними епідеміями, створення комп'ютерної інформаційно-аналітичної програми моніторингу венеричних хвороб, СНІДу, вірусних гепатитів та протидії їхньому поширенню.

За результатами рейтингової оцінки серед найвидатніших харків'ян з-поміж керівників, посадовців, громадських діячів у 2001—2010 роках Павла Петровича Рижка визнано «Харків'янином року» та «Лідером України», «Лідером світу», у 2005 році він став лауреатом Міжнародної премії миру та експертом Міжнародного відділу експертів та експертиз Американського біографічного інституту.

Під час роботи П.П. Рижка головним дерматовенерологом ГУОЗ Харківської обласної державної адміністрації і на посаді головного лікаря обласного шкірно-венерологічного диспансеру зміцніла матеріально-технічна база спеціалізованої служби, зросли доступність, якість, обсяги надання дерматовенерологічної допомоги населенню.

Завдяки чітко поставленій, грамотно організованій роботі дерматовенерологічна служба

Харківської області протягом десятиріч утримує перші рейтингові місця в Україні.

За самовіддану трудову діяльність і військову службу П.П. Рижка нагороджено 11 державними нагородами, серед яких почесні грамоти Президента України, Кабінету Міністрів України, Федерації роботодавців України, Харківської обласної державної адміністрації, обласної та міської рад, ордени Святого рівноапостольного Володимира III ступеня, «За заслуги III ступеня», «Зірка Вернадського I ступеня», золота медаль імені М.В. Ломоносова, срібна медаль А.М. Підгорного, медаль «За трудову доблесть» та почесний знак «Слобожанська Слава».

пеня», «Зірка Вернадського I ступеня», золота медаль імені М.В. Ломоносова, срібна медаль А.М. Підгорного, медаль «За трудову доблесть» та почесний знак «Слобожанська Слава».

*Редакція «Українського журналу дерматології, венерології, косметології», Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів вітають ювіляра, бажають йому міцного здоров'я, наснаги та подальшої плідної діяльності.*



## До ювілею Тетяни Віталіївни Проценко

Тетяна Віталіївна Проценко — відомий український вчений, дерматовенеролог, завідувач кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького. Народилася 18 вересня 1955 року в селі Каїри Горностаївського району Херсонської області. У 1972 році з золотою медаллю закінчила середню школу № 1 м. Донецька, в 1978 році — з відзнакою Донецький державний медичний інститут. Трудову діяльність розпочала на посаді лікаря-дерматовенеролога Старобешевської центральної районної лікарні на Донеччині, працювала в міському шкірно-венерологічному диспансері Донецька, з 1981 року — в Донецькому державному медичному інституті старшим лаборантом, асистентом, доцентом, з 1992 року — професором кафедри шкірних та венеричних хвороб. У 1992—1995 працювала проректором з науково-дослідної роботи, а 2004 року очолила кафедру дерматовенерології і косметології факультету інтернатури і післядипломної освіти. У 1984 році в Центральному науково-дослідному шкірно-венерологічному інституті (Москва) успішно захистила кандидатську дисертацію, а 1992-го — докторську.

Уся подальша наукова, педагогічна і практична діяльність Т.В. Проценко присвячена розв'язанню найактуальніших проблем клінічної дерматовенерології. Дослідження 90-х років було присвячено розробленню та вдосконаленню методів лікування і запобігання поширенню інфекцій, що передаються статевим шляхом, вродженого сифілісу та ВІЛ/СНІДу, хронічних тяжких дерматозів. Т.В. Проценко є одним із провідних фахівців України з питань патогістології шкірних хвороб. Із 2000 року активно займається питаннями медичної косметології і естетичної медицини. У 1999 році організувала Центр дерматокосметології та естетичної медицини при Донецько-

му державному медичному інституті, а з 2004 року — кафедрі дерматовенерології та косметології, на базі яких підвищують професійний рівень з питань медичної косметології фахівці з усіх регіонів України. Т.В. Проценко вперше в Україні започаткувала національні конгреси з дерматокосметології та естетичної медицини, які відвідують відомі фахівці з різних країн світу. За вагомий внесок у розвиток естетичної медицини в Україні Т.В. Проценко нагороджено почесним знаком Європейської асоціації «Новелл Естетик».

Багатий практичний досвід, виняткова цілеспрямованість, сумлінність здобули їй повагу серед фахівців, лікарів та хворих.

Велика роль професора Т.В. Проценко в розвитку дерматовенерологічної служби в Донбасі. Вона особисто консулює щороку до 1500 хворих на шкірні та венеричні хвороби. Т.В. Проценко постійно працює в обласній координаційній раді з питань боротьби із хворобами, що передаються статевим шляхом, та ВІЛ/СНІДом, в обласній комісії управління охорони здоров'я із запобігання випадкам вродженого сифілісу.

За вагомий особистий внесок у розвиток галузі охорони здоров'я області Т.В. Проценко нагороджено грамотою Президента України (2000), присвоєно почесне звання заслуженого лікаря України (2008).

Плідний науковець Т.В. Проценко опублікувала 465 наукових праць, зокрема і 11 монографій, має 11 винаходів, 10 навчальних посібників. Під її керівництвом успішно захищено 2 докторські та 17 кандидатських дисертацій, а також 5 магістерських робіт.

На сьогодні Т.В. Проценко є членом спеціалізованої вченої ради при Інституті дерматології та венерології АМН України, віце-президентом Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, дійсним членом Європейської академії дерматології, членом-кореспондентом Петровської академії наук та мистецтв (Санкт-Петербург, Росія).

*Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів, редакційна колегія «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» поздоровляють Тетяну Віталіївну з ювілеєм і бажають нових здобутків на науково-педагогічній, лікарській і громадській ниві.*

## Харківські медики — переможці всеукраїнського конкурсу

У Києві у НК «Експоцентр України» 18–19 серпня 2010 року відбулися урочистості з нагоди нагородження переможців 6-го Всеукраїнського конкурсу «Найкращий вітчизняний товар року», який відбувся за підтримки Президента України та був приурочений до 19-ї річниці незалежності України.

Товари і послуги у галузі охорони здоров'я представив єдиний заклад охорони здоров'я України — Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1. На конкурс було подано три новітні міждисциплінарні наукові розробки у вигляді друкованих видань за редакцією професора П.П. Рижка. Роботи здобули високу оцінку провідних науковців України, організаторів охорони здоров'я та медичної громадськості.



За підсумками комісії 6-го Всеукраїнського конкурсу «Найкращий вітчизняний товар року» Харківщина посіла перше місце серед областей України за товаровиробництвом у 2010 році та стала абсолютним переможцем акції «Барвіста Україна».

Із 33 золотих символів у різних номінаціях 20 отримали учасники від Харківської області, серед яких представники різних галузей господарства: машинобудування, сільського господарства, науково-дослідних установ та університетів, інститутів, академій.

Наукові видання Харківського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру № 1 у номінаціях «Інноваційні розробки», «Освіта», «Наука» гідно представили харківську медицину та отримали: «Золотий символ конкурсу», три дипломи, три золоті медалі і статус «Виробник кращих вітчизняних товарів 2010 року».



Нагороди було вручено головному лікарю Харківського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру № 1, головному дерматовенерологу Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, заслуженому лікарю України, професорові Павлу Петровичу Рижку.

*Редакційна колегія «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» вітає шановних колег з отриманням заслужених нагород на Всеукраїнському конкурсі «Найкращий вітчизняний товар року», які підтверджують високий професіоналізм та вагомі наукові інноваційні здобутки харків'ян.*

# Інформація головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» професора В.І. Степаненка про організаційні заходи, проведені у I півріччі 2010 року

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я від 10.06.2010 № 217-Адм «Про організацію проведення перевірки стану дерматовенерологічної допомоги населенню в Херсонській області» комісія у складі головного спеціаліста відділу організації надання медичної допомоги на вторинному і третинному рівнях Департаменту розвитку медичної допомоги У.М. Ткаленко; головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія», завідувача кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця професора В.І. Степаненка; головного позаштатного спеціаліста Головного управління охорони здоров'я Тернопільської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Дерматовенерологія», головного лікаря Тернопільського обласного комунального клінічного шкірно-венерологічного диспансеру О.І. Хари; головного позаштатного спеціаліста Головного управління охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Дерматовенерологія», головного лікаря Дніпропетровського обласного шкірно-венерологічного диспансеру А.А. Франкенберга; головного позаштатного спеціаліста управління охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації зі спеціальності «Дерматовенерологія», головного лікаря комунального закладу «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Н.В. Маняк; головного позаштатного спеціаліста Головного управління охорони здоров'я Луганської обласної державної адміністрації за спеціальністю «Дитяча дерматовенерологія», лікаря-дерматолога Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру В.М. Любимцевої з 06.07.2010 до 08.07.2010 року перевірила діяльність органів охорони здоров'я та лікувально-профілактичних закладів області з виконання наказу МОЗ України від 07.04.04 № 286 «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» та з метою поліпшення спеціалізованої допомоги дерматовенерологічним хворим, контролю за дотриманням протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання, затверджених наказом МОЗ України від 08.05.2009 року № 312, та науково-методичної допомоги регіонам з питань оптимізації роботи дерматовенерологічної служби, а також на виконання розпорядження голови обласної державної адміністрації від 07.04.1998 року № 151 «Про обласну програму щодо практичного виконання комплексних заходів для запобігання розповсюдженню хвороб, що передаються статевим шляхом».

Проаналізовано стан захворюваності на основні секстрансмисивні інфекції (з вивченням первинної медичної документації), організаційно-методичні та протиепідемічні заходи боротьби з поширенням цієї групи захворювань. Вивчено ситуацію щодо дерматологічної патології. Здійснено експертну оцінку діяльності дерматовенерологічної служби з діагностики та лікування профільних захворювань.

Для перевірки було представлено такі лікувально-профілактичні заклади:

1. КЗ ХОР «Херсонський обласний шкірно-венерологічний диспансер».
2. КЗ «Херсонська міська шкірно-венерологічна поліклініка».
3. КУ ХОР «Херсонська обласна інфекційна лікарня ім. Г.І. Горбачевського» (мікологічне відділення).
4. КЗ «Херсонський пологовий будинок Суворовського району».
5. КЗ «Голопристанська центральна районна лікарня», дерматовенерологічний кабінет.
6. КЗ «Цюрупинська центральна районна лікарня», дерматовенерологічний кабінет.
7. КЗ «Каланчацька центральна районна лікарня», венерологічний кабінет.

## ВИСНОВКИ КОМІСІЇ

1. Дерматовенерологічна служба Херсонської області в цілому забезпечує надання населенню області прийняттого рівня спеціалізованої дерматовенерологічної допомоги.
2. Заходи боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом, проводять у Херсонській області відповідно до чинних директивних документів Міністерства охорони здоров'я на достатньому рівні. Разом з тим співпраця лікарів-дерматовенерологів та гінекологів в аспекті виявлення, лікування та профілактики секстрансмісивних інфекцій є такою, що потребує істотного поліпшення, особливо в питанні збереження репродуктивного здоров'я населення.
3. Організаційно-методичне забезпечення лікувально-профілактичної роботи в дерматовенерологічних закладах та дерматовенерологічних відділеннях загалом відповідає фактичним потребам. Разом з тим контрольні та організаційно-методичні функції обласного шкірно-венерологічного диспансеру в діяльності міської дерматовенерологічної поліклініки та мікологічного відділу обласної інфекційної лікарні потребують істотного поліпшення.
4. Рівень виявлення та реєстрації хвороб, що передаються статевим шляхом, у дерматовенерологічних закладах, відділах та кабінетах загалом відповідає вимогам Міністерства охорони здоров'я, однак у Херсоні реєстрація хламідійної інфекції є надзвичайно високою, що потребує детального аналізу, особливо діяльності приватних структур.
5. Ведення первинної медичної документації в дерматовенерологічних закладах, відділах та кабінетах області відповідає чинним вимогам, однак виявлено недостатнє забезпечення сучасними, затвердженими Міністерством охорони здоров'я, бланками.
6. Медикаментозне та продовольче забезпечення хворих у дерматовенерологічних стаціонарах області загалом задовільне.
7. Обсяг лабораторних досліджень у дерматовенерологічних закладах максимально наближений до вимог Міністерства охорони здоров'я, однак потрібне оновлення лабораторного обладнання та розширення фінансового забезпечення лабораторно-діагностичних підрозділів. Привертає увагу факт невиконання вимог Міністерства охорони здоров'я щодо культуральної діагностики ІПСШ та мікозів.

## Пропозиції комісії

1. Начальнику ОУЗ Херсонської облдержадміністрації:
  - 1.1. Розглянути на оперативній нараді висновки, підготовані комісією МОЗ, та вжити конкретних заходів з розв'язання проблем.
  - 1.2. Під час формування кошторисів дерматовенерологічних закладів та лікувально-профілактичних закладів районів передбачати видатки на закупівлю новітнього діагностичного обладнання та діагностикумів з урахуванням потреби в посиленні ролі лабораторії ОШВД як референс-лабораторії з діагностики ІПСШ в області.
  - 1.3. Забезпечити бактеріологічну діагностику ІПСШ та мікозів в усіх центральних районних лікарнях області та міській шкірно-венерологічній поліклініці.
2. Начальнику управління охорони здоров'я Херсонської міської ради М.І. Гайдученку:
  - 2.1. Забезпечити неухильне дотримання стандартів та протоколів надання дерматовенерологічної допомоги і виявлення ІПСШ у лікувально-профілактичних закладах Херсона.
  - 2.2. Вивчити доцільність функціонування денного стаціонару на 4 ліжка у Херсонській міській шкірно-венерологічній поліклініці.
3. Головному позаштатному дерматовенерологу УОЗ М.Ф. Рибалко:
  - 3.1. Оптимізувати ліжковий фонд ОШВД шляхом перепрофілювання 10 ліжок стаціонарного відділення у ліжка денного перебування хворих.
  - 3.2. Провести спільні конференції з акушерами-гінекологами, урологами та дерматовенерологами з питань виявлення та реєстрації ІПСШ в усіх районах області.
  - 3.3. Посилити контроль за дотриманням вимог протоколів та стандартів якості надання дерматовенерологічної допомоги, затверджених МОЗ України.
  - 3.4. Продовжити активну співпрацю з неурядовими організаціями з питань виявлення та лікування ІПСШ в уразливих щодо ВІЛ/СНІДу групах населення.
  - 3.5. Вивчити можливості реабілітації хворих на хронічні дерматози із застосуванням місцевих рекреаційних факторів йодобромного озера в Цюрупинському районі та вийти з відповідними пропозиціями до органів місцевого самоврядування.

Враховуючи нагальну потребу у внесенні змін та доповнень до Паспорта спеціальності «Дерматовенерологія», робоча група при головному позаштатному спеціалісті МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» у складі: професор В.І. Степаненко, доцент О.І. Хара, доцент А.А. Франкенберг, доцент О.Ю. Туркевич, професор В.Г. Радіонов, професор П.П. Рижко, професор Т.В. Проценко, М.Н. Клименко, Н.В. Маняк, О.Г. Шевела провела копійку роботу з відповідного питання. Проект Паспорта спеціальності «Дерматовенерологія» пропонується до розгляду, обговорення та затвердження делегатами II (IX) з'їзду УАЛДВК з подальшим представленням проекту до профільного департаменту МОЗ України.

## Паспорт спеціальності

*Група спеціальностей — охорона здоров'я*

### I. Формула спеціальності

Дерматовенерологія — це наука про хвороби шкіри та інфекції, котрі передаються статевим шляхом, методи та засоби їх діагностики, лікування та профілактики. Спеціальність «Дерматовенерологія» включає також поняття косметології та естетичної медицини, дерматоонкології, дерматофтизиатрії та хірургії шкіри, питання ВІЛ/СНІДу.

### II. Головні напрями спеціальності

- Анатомія, гістологія та фізіологія шкіри
- Загальна симптоматика шкірних хвороб
- Методика обстежень дерматовенерологічного хворого
- Основні засади лікування і дерматовенерології
- Піодермії
- Мікози
- Паразитарні хвороби шкіри
- Проказа
- Туберкульоз шкіри
- Лейшманіоз
- Вірусні хвороби шкіри
- Генодерматози
- Хвороби сполучної тканини
- Дерматити
- Екзема
- Професійні хвороби шкіри
- Атопічний дерматит
- Псоріатична хвороба: псоріаз обмежений, псоріаз поширений, псоріаз артропатичний
- Червоний плаский лишай
- Пухирчасті дерматози
- Васкуліти
- Хвороби придатків шкіри
- Хвороби волосся і нігтів
- Порушення пігментації

- Новоутворення шкіри та слизових оболонок
- Хвороби, що передаються статевим шляхом

### III. Методи дерматовенерології

- Клінічний
- Діаскопія
- Взяття зскрібка
- Дермографізм
- Проби з алергенами
- Капіляроскопія
- Дерматоскопія
- УЗД-діагностика
- Комп'ютерна томографія
- Біопсія шкіри (діагностична та лікувально-діагностична)
- Пункція інтра- та субдермальних утворень лімфатичних вузлів
- Патогістологічні дослідження
- Лабораторні (клінічні, бактеріологічні, біохімічні, імунологічні та ін.) дослідження
- Лікувальні:
  - а) місцевий;
  - б) загальний;
  - в) симптоматичний;
  - г) фізіотерапевтичний;
  - д) санаторно-курортний

### IV. Об'єкти спрямування діяльності

- Хворий
- Контактна особа
- Суспільство
- Персонал
- Спеціалісти іншого фаху

### V. Аналітичний контроль діяльності

- Головний спеціаліст МОЗ
- Головні спеціалісти обласних та міських УОЗ
- Головні лікарі
- Завідувачі ОМК
- Завідувачі відділів

## Загальні положення

Лікар-дерматовенеролог — це особа з вищою медичною освітою, котра пройшла післядипломну підготовку за спеціальністю «Дерматовенерологія» в інтернатурі або курси спеціалізації з дерматовенерології та має сертифікат лікаря-дерматовенеролога встановленого зразка.

Спеціальність «Дерматовенерологія» є обов'язковою базовою спеціальністю для здійснення медичної допомоги в галузі косметології та естетичної медицини (крім пластичної хірургії).

Дерматовенерологи, котрі надають спеціалізовану медичну допомогу з косметології, дерматонкології, туберкульозу шкіри, прокази, реабілітології, крім спеціалізації з дерматовенерології, мають пройти підготовку зі здійснюваного обсягу лікувальної роботи в закладах післядипломної освіти і отримати сертифікат встановленого зразка. Робота лікарів-дерматовенерологів за цими напрямками без відповідної підготовки не допускається.

## Кваліфікаційна характеристика фахівця зі спеціальності «Дерматовенерологія»

Згідно з вимогами спеціальності лікар-дерматовенеролог повинен знати (вміти):

### Загальні знання

- Основні директивні документи, які визначають діяльність органів і закладів охорони здоров'я
- Організацію надання лікувально-профілактичної медичної допомоги населенню
- Способи надання належної медичної допомоги при анафілактичному шоку, гострих кровотечах, гострих серцево-судинній і дихальній недостатності, гострих інтоксикаціях, травмах та інших невідкладних станах
- Принципи та засади організації дерматовенерологічної допомоги населенню
- Організацію боротьби з поширенням хвороб, що передаються статевим шляхом, та заразних шкірних хвороб
- Чинні накази МОЗ України та місцевих управлінь охорони здоров'я щодо організації боротьби з поширенням ЗПСШ та заразних шкірних хвороб
- Перелік потрібної медичної документації, її облікові та звітні форми
- Загальні уявлення про анатомію, гістологію та фізіологію шкіри
- Методи діагностики шкірних хвороб і ЗПСШ, первинні та вторинні елементи висипів на шкірі та слизових оболонках
- Етіологію, патогенез, сучасні методи лікування, профілактики та диспансеризації хворих на шкірні хвороби та ЗПСШ
- Принципи лікування шкірних хвороб
- Неінфекційні хвороби шкіри: червоний вовчак, склеродермія, первинний ретикульоз шкіри, лімфоми шкіри, геморагічний васкуліт, капілярити, псоріаз, екзема, atopічний дерматит, пухирчатка, червоний плаский лишай
- Інфекційні та вірусні хвороби шкіри: загальні відомості про піодерміти, туберкульозний вовчак, скрофулодерму, лепру, герпес, бородавки, рожевий лишай
- Дерматомікози: трихофітія, мікроспорія, фавус
- Дерматозоозни: короста, педикульоз, демодекоз
- Новоутворення шкіри та слизових оболонок: незлоякісні (невус Отта, голубий невус, невус Сетона, лентіго; гемангіоми, телеангіектатичний невус («винна пляма»); епідермальна кіста, волосяна кіста, міліуми; себорейний кератоз, кератоакантоми, дерматофіброми, ліпоми, трихоепітеліома, келоїди і гіпертрофічні рубці шкіри); передракові та злоякісні (хвороба Боуена, еритроплазія Кейра, базальноклітинні карциноми, плоскоклітинні карциноми, природжений невоклітинний невус, диспластичний невус, меланоми, шкірні вияви Т-клітинних лімфом, хвороба Педжета (мамарна та екстрамамарна))
- Сифілідологію: будову та біологію блідої трепонеми, патогенез сифілісу, особливості сучасного перебігу сифілісу, клінічні вияви первинного, вторинного і третинного раннього та пізнього, природженого сифілісу, сучасні методи лікування сифілісу, профілактика природженого та трансфузійного сифілісу, критерії одужання, диспансерний облік
- Гонорологію: анатомію статевих органів, будову та біологію гонокока, класифікацію і патогенез гонореї, клінічні вияви гострої, хронічної гонореї у чоловіків та жінок, ускладнення гонореї у чоловіків (простатит, епідидиміт, парауретрит), ускладнення гонореї у жінок (бартолініт, парауретрит), критерії одужання, профілактика, диспансерний облік
- Загальні дані про інфекційні захворювання статевих органів у чоловіків та жінок: трихомоноз, уреа- (міко-) плазмоз, хламідіоз
- Загальні дані про ВІЛ-інфекцію та СНІД
- Методику проведення дотестового та післятестового консультування пацієнтів у разі призначення обстеження на ВІЛ-інфекцію.

## Головні вимоги до лікаря-дерматовенеролога II кваліфікаційної категорії

Лікар-дерматовенеролог II кваліфікаційної категорії, поряд із згаданим вище, повинен знати (вміти):

- Організацію співпраці з акушерами-гінекологами, урологами та співробітниками органів внутрішніх справ
- Потрібні дерматовенерологу в роботі розділи терапії, неврології, гінекології, урології
- Анатомію, гістологію, фізіологію шкіри та загальні дані про перебіг патологічних процесів у епідермісі та дермі
- Основи імунології
- Принципи вітамінної та гормонотерапії при шкірних хворобах
- Методи диспансеризації хворих на хронічні дерматози, ратикульози, васкуліти, фотодерматози, професійні дерматози, пухирчасті дерматози, ліхени, вугрі, вогнищева та передчасне облісіння
- Інфекційні та вірусні хвороби шкіри: піодерміти, туберкульоз, поліморфну ексудативну еритему, контагіозний моллюск, СНІД, оперізувальний лишай, вітряну віспу
- Епідеміологію, клініку та діагностику ВІЛ/СНІДу і ВІЛ-асоційованих захворювань
- Дерматологічні аспекти СНІДу
- Організацію співпраці з неурядовими (громадськими) організаціями з питань протидії поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу
- Медико-психологічні аспекти роботи з жінками комерційного сексу, представниками сексуальних меншин та споживачами ін'єкційних наркотиків
- Дерматомикози, кандидоз, глибокі мікози, (споротрихоз, бластомікоз, актиномікоз), клінічну та люмінесцентну діагностику мікозів
- Клініку, діагностику та методи лікування пухлин шкіри, слизових оболонок
- Сифілідологію: сучасні погляди на епідеміологію і патогенез сифілісу, сифілітичне облісіння, пігментний сифілід, прихований сифіліс, загальні дані про вісцеральний сифіліс, сифіліс нервової та серцево-судинної систем, природжений сифіліс (патогенез)
- Гонорологію: ускладнення гонореї у чоловіків (куперити, тізоніти тощо), ускладнення гонореї у жінок (ендометрит, аднексит, перитоніт тощо)
- Дитячу гонорею: особливості діагностики, патогенезу, клініки перебігу та лікування
- Негонорейні захворювання статевих органів у чоловіків та жінок
- Трихомоноз, хламідіоз, уреаплазмоз
- М'який шанкр

## Головні вимоги до лікаря-дерматовенеролога I кваліфікаційної категорії

I кваліфікаційну категорію присвоюють лікарю-дерматовенерологу, який повністю оволодів зазначеними вище знаннями та навиками і, крім того, знає (вміє):

- Клініку, діагностику та методи лікування неінфекційних хвороб шкіри
- Клініку, діагностику та методи лікування пухлин шкіри, хвороб слизових оболонок та червоної облямівки губ, параспоріазу, дитячих та спадкових дерматозів
- Клініку, діагностику та методи лікування інфекційних та вірусних хвороб шкіри: бородавчастої епідермодисплазії, вузликів доярок, гострої виразки вульви, епідемічної пухирчатки новонароджених, фузоспіриліозу
- Протозоозни: хворобу Боровського, токсоплазмоз
- Дерматозоозни: дерматоз, спричинений гмазовими кліщами та залозницею
- Міази: лярва міграніс тощо
- Дерматомикози: класифікацію дерматофітів (медико-географічні фактори епідеміології, експертизу працездатності), генералізований і вісцеральний кандидоз, плісневі мікози, глибокі мікози (хромомікоз, кокцидіодоз)
- Сифілідологію: поширення сифілісу серед окремих груп населення, фактори, які сприяють поширенню сифілісу, імунологію сифілісу, атипівні форми первинного сифілісу, пустульозні сифіліди другого періоду, різновиди горбикового та гумозного сифілісу (карликовий, горбиковий сифіліс, фіброзні гуми тощо), диференційну діагностику виявів раннього та пізнього прихованого сифілісу, вісцеральний сифіліс (сифіліс печінки, шлунка, легень), сифіліс серцево-судинної системи (аортит, аневризма аорти), класифікацію ранніх та пізніх форм сифілісу нервової системи (сифілітичний менінгіт, сухотка спинного мозку), сифіліс кісток і суглобів
- Природжений сифіліс, особливості раннього та пізнього природженого сифілісу на шкірі та слизових оболонках, стигми пізнього природженого сифілісу
- Гонорологію: сучасні дані про патогенез гонореї, ускладнення гострої та хронічної гонореї у

- чоловіків (гострий та хронічний простатити, їхня класифікація; класифікація везикулітів і куперитів, літреїт, деферентит і фунікуліт) і жінок (метрит, параметрит, оофорит, сальпінгіт)
- Негонорейні захворювання статевих органів у чоловіків та жінок: гарднерельоз, вірусні, уреа- (міко-) плазмоз), хламідіоз
  - Сучасні методи лікування та профілактики ЗПСШ: ВІЛ-інфекції, СНІДу (підготовка пацієнта до антиретровірусної терапії, технологія проведення антиретровірусної терапії, облік та диспансеризація ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД)
  - Виконувати біопсію (діагностичну та лікувально-діагностичну), спинномозкову пункцію, дослідження на трепонему в темному полі зору, бактеріологічне дослідження гонококів та паразитарних грибів, дослідження кліща корости й залозниці, кріотерапію бородавок, діатермокоагуляцію бородавок, папілом, шпичастих кондилом, окремі косметичні процедури, діаскопію, застосовувати фізичні методи лікування

**Вищу кваліфікаційну категорію** присвоюють лікарю-дерматовенерологу, який повністю засвоїв усі знання і навички, якими володіє лікар I категорії, та має значний досвід практичної роботи за фахом, а також знає:

- Ембріологію, гістопатологію шкіри, роль шкіри в перебігу імунологічних процесів, гістопатологічні зміни в разі утворення первинних та вторинних елементів висипу, гістологічні зміни при шкірних хворобах, дерматологічні синдроми
- Неінфекційні хвороби: медикаментозна хвороба шкіри, хвороби сальних залоз та волосся, атрофії та гіпертрофії шкіри, гіперкератози, дискератози, дисхромія шкіри, сверблячі дерматози, ангіоневрози шкіри, ураження шкіри при захворюваннях внутрішніх органів і систем та порушеннях обміну речовин
- Інфекційні та вірусні хвороби: дифтерія шкіри, сибірка, сап, бруцельоз, риносклерома, туляремія, ящур, хвороба Бехчета
- Дерматозоозози, норвезька та зернова короста, цистицеркоз, філяріози, дранкульоз, анкілостомоз
- Інфекційні еритеми
- Дерматомікози: патоморфологічні зміни при глибоких мікозах, професійні мікози (риноспоридоз, гістоплазмоз, міцетома, риноспоридоз)
- Шкірні хвороби дітей
- Шкірні хвороби жителів тропічних місцевостей
- Сифілідологію: електронна мікроскопія блідой трепонемі, гістологія сифілідів, сифіліс нирок, кишок, ураження серцевого м'яза та

провідникової системи серця, менінгомієліт та менінгоенцефаліт, менінгорадикуліт, гума головного та спинного мозку, прогресуючий параліч, міатрофічний спінальний сифіліс, параліч Ерба, ураження органів чуття, сифіліс ендокринної системи;

- Природжений сифіліс (ураження різних органів і систем при ранньому та пізньому природженому сифілісі, диференційна діагностика виявів природженого сифілісу);
- Гонорею: екстрагенітальну гонорею прямої кишки, шкіри, мигдаликів, суглобів;
- Донованоз, ендемічні трепонематози (фрамбезія, беджель, пінта);
- Вміє виконати пункцію водянки сім'яного канатика, задню уретроскопію, цистоскопію, ПУВА-терапію, обколювання осередків ураження шкіри та облісіння, розтин абсцесів, кіст, забір біопсії (діагностичної та лікувально-діагностичної).

### **Кваліфікаційна характеристика лікаря-дерматовенеролога, що здійснює медичну практику із субспеціальності «Косметологія»**

#### **Кваліфікаційні вимоги**

Спеціальність «Дерматовенерологія»  
Субспеціальність «Дерматокосметологія»  
(Косметологія)

Рівень професійної освіти	Вища професійна освіта за однією зі спеціальностей: «Лікувальна справа», «Педіатрія»
Післядипломна професійна освіта	Професійна підготовка (субрезидентура, спеціалізація) за субспеціальністю «Дерматокосметологія» не менше ніж 3 місяці за обов'язкової дійсної післядипломної професійної освіти за спеціальністю «Дерматовенерологія»
Додаткова професійна освіта	Підвищення кваліфікації не рідше ніж один раз на 5 років протягом усієї трудової діяльності лікаря шляхом проходження циклів «Дерматовенерологія» та ТУ «Дерматокосметологія»

Згідно з вимогами спеціальності лікар-дерматовенеролог, що здійснює медичну практику за спеціальністю «Косметологія», повинен мати загальні знання і навички, передбачені кваліфікаційними вимогами до лікаря-дерматовенеролога відповідної категорії.

Крім того, лікар-дерматовенеролог, що здійснює медичну практику із субспеціальності «Косметологія», повинен мати такі загальні знання *за спеціальністю*:

- Процеси старіння шкіри:
  - хроностаріння;
  - фотостаріння;
  - статичні зморшки;
  - динамічні зморшки;
  - корекція ознак старіння шкіри
- Апаратні методи в косметології
- Косметичні засоби лікувально-гігієнічного призначення
- Особливості догляду за проблемною шкірою обличчя
- Методи очищення шкіри обличчя (зокрема серединний та глибокий). Пілінги хімічні серединні та глибокі використовують для корекції поверхневих дефектів та недоліків шкіри, зокрема рубців, гіперпигментації тощо. Поверхневий пілінг, враховуючи порівняну безпечність препаратів, може виконувати середній медперсонал за узгодженням з дерматологом лише у випадках використання його як частини лікувального процесу
- Мікродермабразія
- Дермабразія
- Лазерні шліфування шкіри
- SPA-процедури
- Методи і техніка епіляції
- Хвороби волосся
- Хвороби нігтів
- Моделювання патологічно врослих нігтів
- Ароматерапія
- Дерматологічні ускладнення від декоративної косметики
- Методика підготовки допоміжного косметологічного персоналу
- Мезотерапія в дерматокосметологічній практиці
- Контурна пластика дефектів шкіри та об'ємів тимчасовими та перманентними філерами або аугментація введення в м'які тканини імплантатів біодеградуємих зі стабілізованої крос-лінгової гіалуронової кислоти або колагену
- Ін'єкційна ботулінотерапія мімічних зморщок та гіпергідрозу
- Дерматохірургічні втручання (хірургічні, електрохірургічні, радіоелектрохірургічні) втручання в межах шкіри (епідерміс, дерма, підшкірна жирова клітковина), які проводять у дерматокосметології з лікувально-естетичною метою (висічення гіпертрофічних рубців, папілом, кератом, пересадка графтів волосся з одного місця шкіри в інше)

- Нормативно-правові документи роботи дерматокосметологічного закладу.

### **Кваліфікаційна характеристика лікаря-дерматовенеролога, що здійснює практику в галузі туберкульозу шкіри**

#### **Кваліфікаційні вимоги**

Спеціальність «Дерматовенерологія»  
Субспеціальність «Фтизіодерматологія – туберкульоз шкіри»

Рівень професійної освіти	Вища професійна освіта за однією зі спеціальностей: «Лікувальна справа», «Педіатрія»
Післядипломна професійна освіта	Професійна підготовка (субрезидентура, спеціалізація) за субспеціальністю «Туберкульоз шкіри» не менше ніж 3 місяці за обов'язкової дійсної післядипломної професійної освіти за спеціальністю «Дерматовенерологія»
Додаткова професійна освіта	Підвищення кваліфікації не рідше ніж один раз на 5 років протягом усієї трудової діяльності лікаря шляхом проходження циклів «Дерматовенерологія» та ТУ «Туберкульоз шкіри»

Згідно з вимогами фаху лікар-дерматовенеролог, що здійснює практику в галузі туберкульозу шкіри, повинен мати загальні знання і навички відповідно до кваліфікаційних вимог атестаційної категорії або категорії, на яку атестується.

Крім того, лікар-дерматовенеролог, що здійснює практику в галузі туберкульозу шкіри, повинен мати такі загальні знання *за спеціальністю*:

- Загальні питання епідеміології туберкульозу
- Еколого-епідемічні аспекти туберкульозу
- Етіологію і патогенез туберкульозу, зокрема і туберкульозу шкіри
- Класифікацію туберкульозу, зокрема і туберкульозу шкіри
- Туберкульоз шкіри і підшкірної клітковини: локалізовані та дисеміновані форми:
  - туберкульозний шанкр;
  - туберкульозний вовчак;
  - бородавчастий туберкульоз шкіри;
  - коліквативний туберкульоз шкіри;
  - виразковий туберкульоз шкіри та слизових оболонок;
  - саркоїд Бека;
  - гострий міліарний туберкульоз шкіри;
  - ліхеноїдний туберкульоз шкіри;

- міліарний дисемінований вовчак;
- папуло-некротичний туберкульоз шкіри;
- індуративна еритема Базена
- Туберкульоз шкіри, що розвинувся у раніше інфікованих осіб
- Первинний туберкульоз з хронічним перебігом
- Вторинний туберкульоз
- Імунологічні аспекти туберкульозу
- Методи діагностики туберкульозу шкіри
- Диференційну діагностику туберкульозу шкіри; туберкульоз сечостатевих органів
- Аспект туберкульозу та ВІЛ-інфекції
- Методи лікування туберкульозу, зокрема і туберкульозу шкіри
- Нормативно-правові документи з питань боротьби з туберкульозом.

### **Кваліфікаційна характеристика лікаря-дерматовенеролога, що здійснює практику в галузі дерматоонкології**

Дерматоонкологією має право займатися атестований лікар-дерматовенеролог, який пройшов спеціалізацію (субрезидентура) за субспеціальністю «Дерматоонкологія» (базове тематичне удосконалення з дерматоонкології та хірургії шкіри).

*Підтверджується документами:* дійсний сертифікат лікаря-дерматовенеролога (незалежно від кваліфікаційної категорії); свідоцтво про проходження ТУ з дерматоонкології та хірургії шкіри.

### **Кваліфікаційні вимоги**

Спеціальність «Дерматовенерологія»

Субспеціальність «Дерматоонкологія»

Рівень професійної освіти	Вища професійна освіта за однією зі спеціальностей: «Лікувальна справа», «Педіатрія»
Післядипломна професійна освіта	Професійна підготовка (субрезидентура, спеціалізація) за субспеціальністю «Дерматоонкологія» не менше ніж 3 місяці за обов'язковою дійсною післядипломною професійною освітою за спеціальністю «Дерматовенерологія»
Додаткова професійна освіта	Підвищення кваліфікації не рідше ніж один раз на 5 років протягом усієї трудової діяльності лікаря шляхом проходження циклів «Дерматовенерологія» та ТУ «Дерматонкологія»

Згідно з вимогами спеціальності, дерматовенеролог, що здійснює практику в галузі дермато-

онкології, повинен мати загальні знання і навички відповідно до кваліфікаційних вимог атестаційної категорії або категорії, на яку атестується.

Крім того, лікар-дерматовенеролог, що здійснює практику в галузі дерматоонкології, повинен мати *загальні знання за спеціальністю*:

- Загальні питання епідеміології новоутворень шкіри та слизових оболонок
- Екологічні, вікові й статеві аспекти новоутворень шкіри та слизових оболонок
- Етіологію і патогенез новоутворень шкіри та слизових оболонок
- Класифікацію та клінічні особливості незлоякісних новоутворень шкіри і слизових оболонок
  1. Пігментних невусів:
    - невус Отта;
    - невус Сетона;
    - голубий невус;
    - лентіго.
  2. Судинних новоутворень:
    - гемангіоми;
    - телеангіектатичний невус («винна пляма»).
  3. Кісти:
    - епідермальна;
    - волосяна;
    - міліуми.
  4. Новоутворення епідермісу, дерми та придатків шкіри:
    - себорейна кератома;
    - кератоакантома;
    - дерматофіброма;
    - ліпома;
    - трихоепітеліома;
    - келоїди і гіпертрофічні рубці шкіри.
- Класифікацію та клінічні особливості передракових та злоякісних новоутворень шкіри і слизових оболонок:
  - хвороба Боуена;
  - еритроплазія Кейра;
  - природжений невоклітинний невус;
  - диспластичний невус;
  - плоскоклітинні карциноми;
  - базальноклітинні карциноми;
  - меланоми;
  - шкірні вияви Т-клітинних лімфом;
  - мамарна та екстрамамарна хвороба Педжета.
- Попередники та провокуючі чинники розвитку меланоми
- Визначення поширеності й інвазивності меланом за Кларком, Бреслау
- Оцінку невусів за правилами ABCDE
- Алгоритми та методи обстеження хворих з підозрою на меланому
- Етапність методів лікування новоутворень шкіри та слизових оболонок

- Різновиди консервативних та інвазивних методів лікування незлоякісних новоутворень шкіри і слизових оболонок
- Дерматохірургічні втручання (хірургічні, електрохірургічні, радіоелектрохірургічні, кріохірургічні, хірургія шкіри відповідно до рекомендацій МОЗ, втручання в межах шкіри (епідерміс, дерма, підшкірна жирова клітковина) з діагностичною (біопсія звичайна або діагностична), лікувально-діагностичною (біопсія лікувально-діагностична за підозри на злоякісні новоутворення шкіри), лікувальною (висічення незлоякісних новоутворень та ін.) метою, імуні- та хіміотерапія злоякісних новоутворень шкіри і слизових оболонок
- Новоутворення шкіри, слизових оболонок та ВІЛ-інфекція
- Соціальна та індивідуальна профілактика виникнення новоутворень шкіри та слизових оболонок
- Психологічна адаптація пацієнтів з новоутвореннями шкіри та слизових оболонок
- Нормативно-правові документи з питань боротьби з новоутвореннями шкіри та слизових оболонок.

### **Кваліфікаційна характеристика лікаря-дерматовенеролога, що здійснює практику в галузі реабілітології**

Реабілітацію дерматологічних хворих має право здійснювати атестований лікар-дерматовенеролог, який пройшов спеціалізацію (субрезидентура) за субспеціальністю «Реабілітологія» (базове тематичне удосконалення з реабілітації дерматологічних хворих).

*Підтверджується документами:* дійсний сертифікат лікаря-дерматовенеролога (незалежно від кваліфікаційної категорії); свідоцтво про проходження ТУ з реабілітації дерматологічних хворих.

Спеціальність «Дерматовенерологія»

Субспеціальність «Реабілітація дерматологічних хворих»

Рівень професійної освіти Вища професійна освіта за однією зі спеціальностей: «Лікувальна справа», «Педіатрія»

Післядипломна професійна освіта Професійна підготовка (субрезидентура, спеціалізація) за субспеціальністю «Реабілітація дерматологічних хворих»

Додаткова професійна освіта

не менше ніж 3 місяці за обов'язковою дійсною післядипломною професійною освітою за спеціальністю «Дерматовенерологія» Підвищення кваліфікації не рідше ніж один раз на 5 років протягом усієї трудової діяльності лікаря шляхом проходження циклів «Дерматовенерологія» та ТУ «Реабілітація дерматологічних хворих»

Згідно з вимогами спеціальності, лікар-дерматовенеролог, що здійснює медичну практику в галузі реабілітології, повинен мати загальні знання та навички відповідно до наявної атестаційної категорії або категорії, на яку претендує.

Крім того, лікар-дерматовенеролог, що здійснює практику в галузі реабілітології, повинен знати (вміти):

- Загальні питання медико-соціальної експертизи та медичної реабілітації
- Загальні питання реабілітації дерматологічних хворих
- Електротерапію при хворобах шкіри
- Кріотерапію
- Світлолікування:
  - геліотерапію;
  - фототерапію
- Рентгенотерапію хворої шкіри
- Курортолікування:
  - радонові води;
  - кремнеземні води;
  - сірководневі та сульфідні води;
  - хлоридно-натрієві води;
  - лікувальні грязі
- Основні дерматологічні курорти України, СНД та інших країн
- Порядок направлення дерматологічних хворих на санаторно-курортне лікування та апаратну терапію
- Показання та протипоказання до санаторно-курортного фізіотерапевтичного лікування.

*Примітка. Підготовка лікарів-дерматовенерологів за вказаними в Паспорті спеціальності напрямками здійснюється на базах профільних кафедр медичних вишів, ФПО та в інших закладах післядипломної освіти в порядку тематичного удосконалення.*



И.С. Чекман, Е.В. Коляденко,  
Т.В. Звягинцева, А.О. Сырова

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, Киев

## Drug delivery: дерматологический аспект

### Ключевые слова

Трансдермальное введение лекарств, пластыри, наночастицы, дендримеры, микродермабразия.

Сравнением исследований по нанотехнологиям, наномедицине, нанофармакологии и нанофармации [3] в последние годы изучаются возможности проникновения наночастиц через кожу с целью повышения эффективности лечения разных заболеваний.

Среди известных девяти функций кожи две — защитная и всасывательная — находятся в постоянном противоборстве. Защитная функция препятствует проникновению в организм чужеродных веществ. Всасывательная функция постоянно обновляющийся эпидермис. Через секрет потовых желез в организм могут проникать водорастворимые вещества, а через секрет сальных желез — жирорастворимые. На этом примере видно, как несколько функций кожи взаимодействуют между собой. Благодаря этому взаимодействию создаются оптимальные условия жизнедеятельности организма в целом. Изучение взаимодействия функций кожи и понимание влияния их на жизнедеятельность органов и систем может способствовать раскрытию возможностей усиления или торможения их деятельности и влиять на функционирование организма, в том числе и с помощью лекарственных средств. Трансдермальный путь введения лекарственных средств разрабатывают с учетом особенностей морфологического строения кожи и ее функционального состояния.

Трансдермальные терапевтические системы (ТДТС) представляют собой альтернативный способ введения лекарственных средств. Их доставка основана на впитывании препарата в кожу после местного нанесения. Такой путь введения лекарственных средств, используемый уже много веков, имеет богатую историю. С

древних времен были популярны различные пластыри и припарки. На протяжении тысячелетий люди наносили различные вещества на кожу с лечебной целью. Первой трансдермальной системой для системной доставки лекарств стал трехдневный скополаминовый пластырь, с помощью которого лечили морскую болезнь. Эту систему впервые начали использовать в США в 1979 году. Несколько позже появились никотиновые пластыри, которые приобрели большую популярность [18].

Со временем ассортимент трансдермальных терапевтических систем расширялся. Сегодня существует достаточно много различных трансдермальных терапевтических систем для доставки, к примеру, таких препаратов, как эстрадиол (Кожные эстрогеновые пластыри поставляют в организм 17-бета-эстрадиол. Самым «естественным» способом эстрадиол всасывается в организм через кожу прямо в кровь, подобно процессам, происходящим в яичниках перед менопаузой. При прямом всасывании в кровь стадия первичной переработки печенью, которая разрушает некоторую часть гормона и, как следствие, приводит к нарушению его функций, пропущена).

Фентанил. Пластыри с фентанилом обеспечивают постепенное высвобождение препарата в течение трех дней, их используют при хронических болях. Пластыри с фентанилом являются формой выбора у людей с затрудненным глотанием и/или плохими венами. Недостаток такой формы — невозможность плавно изменять дозировку. «Ксикаин» (лидокаин) является одним из наиболее тщательно изучаемых препаратов для локальной терапии боли. Анальгетический эффект лидокаина используют при неврогенных болевых синдромах, поскольку при нейропатической боли основную патофизиологическую

роль играет нарушение функции натриевых каналов на пораженных периферических нервах, что приводит к возникновению и персистенции боли. Системное парентеральное применение лидокаина приводит к целому ряду побочных реакций, центральным из которых является воздействие на сердечную проводимость с развитием атриовентрикулярной блокады. Это значительно ограничивает возможность применения лидокаина для терапии при хронических болевых синдромах. При обычном способе введения препарат имеет много побочных действий. Но в трансдермальной терапевтической системе препарат заключается в полимерную матрицу, которая располагается в прилипающем к коже слое. Технология пластины-матрицы обеспечивает постоянное высвобождение определенного количества лекарственного препарата в кожу в месте наложения. В отличие от других местных форм выпуска лидокаина ТДТС оказывает только местный анальгезирующий эффект без развития анестезии [1]. Комбинированные пластыри с содержанием более одного препарата – контрацептические препараты, препараты для гормональной заместительной терапии, ионофоретические и ультразвуковые анальгетические трансдермальные системы. Количество трансдермальных систем постоянно увеличивается, каждый год появляются новые (табл. 1, 2).

Трансдермальная доставка лекарственных средств имеет много преимуществ перед другими способами введения препаратов.

В отличие от медикаментов, назначаемых перорально, препараты, которые проникают в организм через кожу, избегают первый этап метаболизма, который проходит в печени и часто приводит к чрезмерному бионакоплению. Более того, этот метод может являться альтернативным средством у пациентов с повышенным рвотным рефлексом, практически не зависит от приема пищи и в случае необходимости может быть прерван. Для пациента не составит труда самостоятельно применить или удалить трансдермальную систему. В отличие от инъекционных форм трансдермальные пластыри безболезненны. Такая форма более дешевая и простая в применении [16].

Одним из недостатков трансдермальных терапевтических систем является то, что применение не всех препаратов возможно в этой лекарственной форме. Только ТДТС с молекулярной массой до нескольких сотен дальтон можно использовать в данной методике. Трансдермальная доставка усложняется при назначении гидрофильных препаратов, пептидов и макромолекул [16].

Таблица 1. Трансдермальные препараты, одобренные Министерством здравоохранения США [5, 15]

Год выпуска	Препарат	Назначение
1979	Скополамин	Морская болезнь
1981	Нитроглицерин	Стенокардия
1984	Клонидин	Гипертензия
1986	Эстрадиол	Менопауза
1990	Фентанил	Хронический болевой синдром
1991	Никотин	Никотиновая зависимость
1993	Тестостерон	Тестостероновая недостаточность
1995	Лидокаин/эпинефрин (ионофорез)	Местная кожная анестезия
1998	Эстрадиол	Менопауза
1999	Лидокаин	Постгерпетическая нейралгия
2001	Этинил эстрадиол/норелгестромин	Контрацепция
2003	Эстрадиол/левоногестрел	Менопауза
2004	Лидокаин (ультразвуковой)	Локальная кожная анестезия
2005	Лидокаин/тетракаин	Локальная кожная анестезия
2006	Фентанил HCl (ионофорез)	Острая послеоперационная боль
2007	Селегилин	Значительные депрессионные расстройства
2007	Ротиготин	Болезнь Паркинсона
2007	Ривастигмин	Деменция

Таблиця 2. Трансдермальні препарати, зареєстровані в Європі [5, 15]

Препарат	Показання	Компанія-розробчик
α-Інтерферон	Рак, вірусна інфекція	Helix BioPharma
GP2128	Сердечна недостаточність	Gensia
KB R6806	Рвота	Organon
N0923	Боліза Паркінсона	Discovery Therapeutics
Альпростадил	Сексуальні розлади	MacroChem
Бупренорфин	Боліза	Gruenthal
Бупирон	Тревога, депресія, розлад уваги	Sano
Ветепорфин	Рак, псоріаз, артрит, ретинопатія	British Columbia University
Диклофенак	Боліза, запалення	Noven
Ібупрофен	Остеоартрити	MacroChem
Ізорбіта динітрат	Стенокардія	Rotta
Кетопрофен	Боліза, запалення	Noven
Кеторолак	Боліза	Pharmetrix
Клонідин	Гіпертензія	Maruho
Лідокаїн	Боліза, мігрень	American Pharmed, TheraTech
Метилфенідат	Розлад уваги	Noven
Міконазол	Мікози	Noven
Нітрат	Стенокардія	Pharmetrix
Нітрогліцерин	Стенокардія	Hercon, Noven
Норестерон ацетат	Дефіцит гормонів	Ethical
Норестерон і естрадіол	Дефіцит гормонів	Rotta
Оксибутин	Недержання мочі	Alza
Перголід	Боліза Паркінсона	Athena Neurosciences
Празозин	Доброякісна гіпертрофія передстаткової залози	Cygnus

Таблиця 2. Продовження

Препарат	Показання	Компанія-розробчик
Прогестоген	Дефіцит гормонів	Noven
Сальбутамол	Астма	Noven
Сальбутамол + альбутерол	Астма	Sano
Селегілін	Боліза Альцгеймера, депресія	Somerset Laboratories
Синтетический прогестоген	Контрацепція, дефіцит гормонів	Population Council
Скополамін	Рвота	Noven, Sano
Тестостерон	Гіпогонадизм	Fabre
Тестостерон	Гіпогонадизм, остеопороз	Ethical
Тестостерон	Дефіцит гормонів	TheraTech
Тестостерон і естрадіол	Дефіцит гормонів	TheraTech
Тіаолсерин	Боліза Альцгеймера	Axonux
Тіацімсерин	Боліза Альцгеймера	Axonux
Тулобутерол	Астма	Hokuriku
Фенопрофен	Боліза, запалення	Noven
Фізостигмін	Боліза Альцгеймера	Pharmetrix
Флубіпрофен	Боліза, запалення	Noven
Естрадіол і левоноргестрел	Дефіцит гормонів	Gruenthal
Естрадіол і норестерон	Дефіцит гормонів	Ethical, Novartis
Естрадіол і прогестин	Дефіцит гормонів	Cygnus, TheraTech
Естрадіол з синтетическим прогестогеном	Дефіцит гормонів	Sano
Естроген	Дефіцит гормонів	Elan
Естроген і прогестин	Дефіцит гормонів	Hercon
Естроген і прогестоген	Дефіцит гормонів	Fournier, Sano
Естроген і прогестоген	Контрацепція	Cygnus, Pharmetrix
Етінілестрадіол	Дефіцит гормонів	Cygnus
Етінілестрадіол і нортинодрон ацетат	Дефіцит гормонів	Warner-Lambert

При трансдермальной доставке лекарственных средств необходимо преодолеть естественный барьер, кортором является кожа человека на пути различных инородных тел. Благодаря своему строению кожа препятствует проникновению в организм крупных гидрофильных молекул. Эпидермальный пласт на базальной мембране, отделяющей его от низлежащих тканей, выполняет роль барьера, который препятствует диффузии крупных частиц [20].

Чтобы преодолеть роговой слой кожи (stratum corneum) при введении лекарства ученые активно разрабатывают новые высокоэффективные подходы с использованием наночастиц, которые имеют размеры от 1 до 100 нанометров.

Существует несколько видов наночастиц [7, 9].

**Биологические и биогенные наночастицы** — ферменты (белки с каталитической активностью), молекулы ДНК и РНК, рибосомы, вирусы. Отличительной особенностью их является свойство к агрегации и самоорганизации. Это свойство используют при создании искусственных конструкций, имитирующих реальные биологические структуры. Например, было доказано, что аденовирусы с подавленной системой репликации могут быть эффективно применены и для местной неинвазивной вакцинации через кожу (доставке антигенов к клеткам Лангерганса, присутствующим в коже) [9, 19].

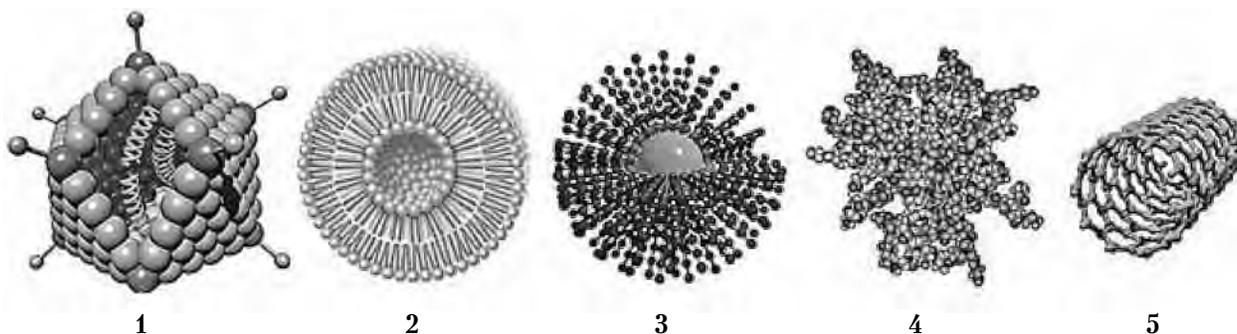
**Полимерные наночастицы (ПЭГ).** Типичными соединениями, которые представляют основу для создания полимерных наночастиц, являются полимолочная и полигликолевая кислоты, полиэтиленгликоль (ПЭГ), поликапрактон. Полимерные наночастицы могут быть использованы для повышения стабильности различных молекулярных переносчиков. Например, липосомы, покрытые ПЭГ, которые по сравнению с обычными менее подвержены биодеградации, в результате чего обладают заметным пролонгированным действием [9, 12, 13, 17, 19].

**Дендримеры** — новый тип высокомолекулярных соединений.

Термин «dendrimer» происходит от английского слова «dendritic», что означает «ветвящийся, древовидный». Сами эти названия говорят о специфичности строения таких соединений, уникального класса полимеров с сильно разветвленной структурой. Размер дендримеров и их форма могут быть очень точно заданы при химическом синтезе. Дендримеры получают из мономеров, проводя последовательные конвергентную и дивергентную полимеризации, задавая таким способом характер ветвления. Типичными «мономерами», используемыми в синтезе дендримеров, являются полиамидамин и аминокислота лизин. «Целевые» молекулы связываются с дендримерами либо путем образования комплексов с их поверхностью, либо встроением глубоко между их отдельными цепями. Благодаря своим размерам и свойствам дендримеры можно также использовать в качестве переносчиков при трансдермальной доставке лекарственных средств [9, 12, 13, 17, 19].

**Углеродные наночастицы.** К углеродным наночастицам относятся нанотрубки и фуллерены. Эти структуры образованы только атомами углерода и могут быть получены при помощи вольтовой дуги, лазерной абляции (выжиганием), химическим осаждением из газовой фазы, а также в процессе горения. Сегодня в промышленности фуллерены можно получить при помощи термического распыления углеродсодержащей сажи в атмосфере инертного газа при пониженном давлении в присутствии катализатора. Нанотрубки обладают повышенным сродством к липидным структурам. Они способны образовывать стабильные комплексы с пептидами, ДНК-олигонуклеотидами и инкапсулировать эти молекулы. Благодаря такой особенности их можно использовать при создании эффективных систем доставки вакцин и генетического материала [9, 12, 13, 17, 19].

**Неорганические наночастицы** — наноструктуры, полученные на основании кремния оксида, а также различных металлов (золото, серебро, платина). Такие наночастицы имеют крем-



**Рисунок.** Наночастицы, используемые для доставки терапевтических молекул: 1 — липосома; 2 — аденовирус; 3 — полимерная наноструктура; 4 — дендример; 5 — углеродная нанотрубка [14]

ниевое ядро и внешнюю оболочку, сформированную атомами металла. Использование металлов позволяет создавать переносчики, обладающие рядом уникальных свойств. Их активность и высвобождение терапевтического агента может быть модулирована термическим воздействием (инфракрасное излучение), а также изменением магнитного поля. Металлические наночастицы эффективно проникают вглубь эпидермиса. Методики доставки лекарственных средств на основе наночастиц существенно модифицируют представления о возможностях кожной терапии. Также методика позволяет создавать более эффективные косметические средства. С одной стороны, это обеспечивает заметный прогресс в области медицины (в частности и в дерматологии), с другой — позволяет косметическим препаратам выйти на качественно новый уровень [9, 12, 13, 17, 19].

Трансдермальная доставка лекарств имеет также несколько ограничений.

При применении этого метода может появиться раздражение из-за неблагоприятного взаимодействия активных или неактивных компонентов системы с кожей.

Более того, при применении ТДТС необходимо больше времени для начала действия лекарств по сравнению с инъекционными формами [9, 19].

Только небольшой процент лекарства может проникнуть в кожу из пластыря. Это означает, что необходимо изготовить и ввести в систему большее количество препарата, из-за чего увеличивается стоимость системы.

Существует несколько критериев, по которым определяют, какое из лекарственных средств следует использовать для ТДТС. Препарат должен быть достаточно мощным и отвечать требованиям дозирования. Для определения возможности проникновения лекарства через кожу в необходимом количестве, а также технологического осуществления и практического применения исследователи изучают физико-химические свойства препарата. Молекула лекарственного средства должна пройти через несколько слоев кожи, каждый из которых имеет свои отличительные особенности. Для эффективной трансдермальной доставки требуется молекула лекарственного вещества, которая обладает сродством и к гидрофобному роговому слою, и к гидрофильной дерме. Молекула лекарства должна быть нейтральной, так как позитивный или негативный заряд молекулы может затормозить ее продвижение через гидрофобную среду. Чтобы обеспечить необходимую скорость продвижения молекулы, она должна обладать достаточной

растворимостью в гидрофобной и гидрофильной среде и быть небольших размеров (молекулярный вес не должен превышать 500 Да) [21].

В ранних моделях ТДТС каждая функция обеспечивалась отдельно одним из компонентов.

Эти системы называли «равиолли» (ravioli systems) и изготавливали путем введения раствора или геля с лекарством в пространство между основной мембраной и резервуаром с лекарством, затем термоспособом их сваривали с мембраной, контролирующей уровень высвобождения лекарства, по периметру покрывали клеем, склеивающим при надавливании, и защитной пленкой. Процесс изготовления такой системы неудобен, а сам пластырь довольно громоздкий.

В новых матричных трансдермальных системах (matrix systems) есть клей, склеивающий при надавливании. Процесс изготовления этой системы простой, а пластырь очень тонкий. Однако иногда сложно найти клей, который на протяжении времени действия ТДТС может растворить лекарство и высвободить его без кристаллизации или фазы сепарации. Более того, растворение и высвобождение препарата могут снизить силу склеивания и сцепления с кожей [11, 25].

Трансдермальная доставка лекарственных средств открывает перспективы для введения вакцин. Несмотря на то, что они в большинстве своем являются макромолекулами, их небольшие дозы (микрограммы) облегчают трансдермальную доставку. Трансдермальная доставка вакцин может быть более эффективной, поскольку мишенью в этом случае становятся клетки Лангенгарса, которые могут генерировать иммунный ответ при применении меньших доз, чем при инъекционном методе. С учетом того, что в мире неустанно растет заболеваемость СПИДом и гепатитом В, вакцинация при помощи «патчей», без применения игл была бы целесообразной [11, 25].

Выделяют несколько групп ТДТС.

**Трансдермальные терапевтические системы 1-го поколения.** К ним относятся почти все трансдермальные пластыри. Почти во всех трансдермальных пластырях препарат содержится в резервуаре, который с одной стороны закрыт непроницаемой прокладкой и содержит пластырь, который соприкасается с кожей с другой стороны. Некоторые виды пластырей содержат препарат, растворенный в жидкости или геле, что позволяет использовать жидкие химические усилители, например, этанол. Такие модели состоят из четырех слоев — непроницаемой мембраны, резервуара с препаратом, полупроницаемой мембраны и клейкого слоя.

Другие модели состоят из препарата и твердой полимерной матрицы. Матричная система имеет три слоя — система без полупроницаемой мембраны или только из двух слоев — непосредственно препарат и пластырь [22].

**Трансдермальные терапевтические системы 2-го поколения** — ионофорез, сонофорез, электрофорез и ультразвук.

Ионофорез предполагает использование внешнего электрического поля для транспортировки заряженной лекарственной молекулы сквозь кожу. В этом процессе, который уже известен более ста лет, ионная молекула несет заряд через мембрану кожного барьера, чтобы замкнуть цепь. В будущем ученые планируют применять ионофорез в онкологии для доставки обезболивающих лекарств [21, 22].

Среди неинвазивных методов низкочастотный ультразвук показал хорошую эффективность при транспорте различных молекулярных соединений как *in vivo*, так и *in vitro*. Этот метод включает *in vivo* и *in vitro* транспорт инсулина, манитола и гепарина, *in vivo* транспорт инулина и *in vitro* транспорт морфина, кофеина и лидокаина. Наилучший эффект описан при использовании ультразвука с частотой до 100 кГц. В клинических исследованиях доказано, что использование ультразвука с частотой 48 кГц усиливает трансдермальный транспорт инсулина у больных диабетом крыс. Ионофорез можно будет применять для усиления кожной проницаемости при вакцинации, а также в генной терапии [14].

Область применения сонофореза пока не определена. Но уже доказано, что ультразвуковые волны, разрывая роговой слой и вызывая раскрытие пор, существенно облегчают трансдермальную транспортировку различных лекарственных молекул [10].

Электрофорез предполагает использование высоковольтного миллисекундного импульса и рассчитан на создание в роговом слое транзитных путей для крупных лекарственных молекул. Но внешний высоковольтный импульс может вызывать серьезное повреждение кожи, поэтому в настоящее время ученые ведут поиски метода, чтобы избежать этого.

**Трансдермальные терапевтические системы 3-го поколения.** Третье поколение трансдермальных терапевтических систем в ближайшем будущем сделает стремительный толчок в развитии этой технологии, поскольку основывается на более эффективном проникновении через роговой слой. К ТДТС 3-го поколения можно отнести новые химические усилители, электропорацию, кавитационный ультразвук, микроиглы, термоабляцию, микродермоабразию. При

клинических испытаниях была доказана эффективность этих методов при транспорте крупных молекул, включая терапевтические белки и вакцины [5].

Электропорация — создание пор в бислоидной липидной мембране под действием электрического поля. Явление электропорации основано на способности мембран концентрировать электрическое поле. Электропорацию первоначально применяли в генетике для переноса ДНК и РНК через мембраны клеток про- и эукариотов, а также для трансмембранного транспорта молекул разных размеров — неорганических ионов, полипептидов, ферментов, антител и различных лекарств. Электропорация лежит в основе нескольких методик трансдермального переноса — аквафорез, неинвазивная мезотерапия, безыгольная мезотерапия или безинъекционная мезотерапия. При электропорации в бислоидной липидной мембране возникает локальная перестройка структуры, приводящая к появлению обратимых сквозных водных каналов. Транспорт низкомолекулярных ионизированных веществ по этим каналам количественно превышает таковой при электрофорезе и ультрафонофорезе в 4–10 раз.

Метод аквафореза (aquaphoresis) включает в себя этапы подготовки к электропорации и завершающее воздействие, которые способствуют лучшему проникновению активных компонентов. Его применяют для неинвазивного трансдермального переноса лекарственных веществ при коррекции возрастных изменений кожи и терапии целлюлита.

Аквафорез делится на следующие этапы:

1. Подготовка кожи к электропорации — стимуляция тканей лазерным излучением в двух диапазонах: красном и инфракрасном.

2. Непосредственно фаза электропорации. Активный транспорт с применением серий импульсов, вызывающих феномен электропорации. Перенос осуществляется не только по протокам потовых и сальных желез, но и непосредственно через временные каналы в межклеточных пространствах, которые возникают благодаря электропорации. Открытие дополнительных транспортных каналов значительно ускоряет проникновение активных компонентов в кожу.

3. Электромиостимуляция и интерференц-терапия оказывают тропотрофный эффект и стимулируют мышцы, что является логическим продолжением предыдущей фазы комплексной терапии. Улучшается васкуляризация тканей, ускоряется нейромышечная передача и нормализуется обмен веществ, это способствует равномерному распределению активного вещества в коже и подкожной жировой клетчатке.

4. Финальная фаза — лимфодренаж. Специальные Н-волны обеспечивают активацию механизма мышечной и венозной помпы, способствуют удалению избытка жидкости и продуктов конечного метаболизма из межклеточных пространств для обеспечения эффектов их разгрузки и детоксикации, что значительно усиливает лечебное действие активных веществ, введенных с помощью электропорации. Для лимфодренажа применяют Н-волны с длительностью двойного импульса 11,2 мс для оптимальной стимуляции свободных нервных окончаний, альфа- и бета-волокон.

Микроиглы начали использовать в прошлом десятилетия для введения лекарственного препарата с наименьшей инвазией. Микроиглы создают в коже отверстия микронного размера, через которые может осуществляться транспорт. Малые отверстия делают процедуру безболезненной и очень быстро затягиваются.

При термоабляции выборочно нагревается поверхность кожи, в роговом слое происходит микронная перфорация. Нагревание длится миллисекунды, благодаря этому процедура безболезненна. В опытах на животных была доказана возможность применения этого метода в трансдермальной доставке гормона роста и  $\alpha$ -2b

Микродермабразия относится к методам механического воздействия на эпидермис. Само название, состоящее из слов «дерма», то есть кожа, и «бразия» (от abrasive), что означает «шлифовать», говорит само за себя.

Микродермабразия работает на уровне самого верхнего — рогового слоя эпидермиса, а значит, на уровне уже мертвых клеток. Очищение

кожи от слоя этих клеток приводит к повышению функции, которая называется трансдермальной диффузией. В таких случаях улучшается транспорт активных компонентов косметики, а значит, салонные процедуры и обычное применение косметических препаратов становятся более результативными.

## Выводы

Применение наночастиц в медицине позволит не только эффективно доставлять биологически активные молекулы сквозь различные барьеры организма, которые они не способны преодолеть самостоятельно (кожный, гематоэнцефалический), но и существенно изменять характер действия препарата. Трансдермальная доставка позволит избежать нежелательных побочных эффектов, снизить эффективную дозу лекарства за счет существенного повышения его локальной концентрации. Кроме того, было показано, что у терапевтических молекул, доставляемых в организм с помощью наночастиц, меняется фармакокинетика. Если для препаратов, попадающих в организм перорально или в результате инъекции, увеличение концентрации во времени описывается характерной кинетической кривой первого порядка (концентрация экспоненциально увеличивается во времени), то в случае использования наночастиц наблюдается идеальная временная зависимость нулевого порядка (равномерное увеличение концентрации препарата во времени). Это позволит более точно планировать дозировки препарата и пролонгировать его действие.

## Список литературы

1. Ананьева Л.П. Новый лекарственный препарат для локальной терапии боли: трансдермальная терапевтическая система с 5% лидокаином: Справочник поликлинического врача.— 2006.— Т. 4, № 9.— С. 27—31.
2. Москаленко В.Ф., Лісовий В.М., Чекман І.С. та ін. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації // Вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.— 2009.— № 2.— С. 17—31.
3. Патон Б., Москаленко В., Чекман І., Мовчан Б. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти // Вісн. НАН України.— 2009.— № 6.— С. 18—26.
4. Чекман І.С. Нанонаука: перспективи наукових досліджень // Наука та інновації.— 2009.— Т. 5, № 3.— С. 89—93.
5. Arora A., Prausnitz M.R., Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery // Int. J. Pharm.— 2008.— Vol. 364, N 2.— P. 227—236.24
6. Baroli B., Ennas M.G., Loffredo F., Isola M. et al. Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin // J. Invest. Dermatol.— 2007.— Vol 127, N 2.— P. 1701—1712.
7. Bramson J., Dayball K., Eveleigh K., Wan Y.H. et al. Enabling topical immunization via microporation: a novel method for pain-free and needle-free delivery of adenovirus-based vaccines // Gene Ther.— 2003.— Vol. 10.— P. 251—260.
8. Brown M.B., Traynor M.J., Gary P.M., Akomeah F.K. Drug Delivery System // Methods in Molecular Biology.— 2008.— Vol. 437.— P.119—139.
9. Djalali R., Samson J., Matsui H. Doughnut-shaped peptide nanoassemblies and their applications as nanoreactors // J. Am. Chem. Soc.— 2004.— Vol. 126.— P. 7935—7939.
10. Escobar-Chavez J.J., Bonilla-Martinez D., Villegas-Gonzalez M.A. et al. Use of Sonophoresis in the administration of drugs through the skin // J. Pharm. Pharmaceut Science.— 2009.— Vol. 12, N 1.— P. 88—115.
11. Flowers F.P. Transdermal and topical drug delivery // Theory to Clinical Practice.— 2008.— Vol. 38, N 4.— P. 726—727.
12. Gupta U., Agashe H.B., Asthana A., Jain N.K. A review of in vitro—in vivo investigations on dendrimers: the novel nanoscopic drug carriers // Nanomed.— 2006.— Vol. 2.— P. 66—73.
13. [http://biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=575&d\\_no=1374](http://biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=575&d_no=1374)
14. Lavon I., Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery // Drug discovery today.— 2004.— Vol. 9, N 15.— P. 670—676.
15. Lawson L.B., Freytag L.C., Clements J.D. Use of nanocarriers for transdermal vaccine delivery // Clin. Pharmacol. Ther.— 2007.— Vol. 82, N 2.— P. 641—643.

16. Miller M.A., Pisani E. The cost of unsafe injections // *Bull. World Health Organ.*— 1999.— Vol. 77.— P. 808–811.
17. Moghimi S.M., Szebeni J. Stealth liposomes and long circulation nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties // *Prog. Lipid Res.*— 2003.— Vol. 42.— P. 463–478.
18. Morgan T.M., Reed B.L., Finnin B.C. Enhanced skin permeation of sex hormones with novel topical spray vehicles // *J. Pharm. Sci.*— 1998.— Vol. 87.— P. 1213–1218.
19. Niemeyer C.M. Semi-synthetic nucleic acid-protein conjugates: applications in life sciences and nanobiotechnology // *J. Biotechnol.*— 2001.— Vol. 82.— P. 47–66.
20. Prausnitz M.R., Langer R. Transdermal drug delivery // *Nat. Biotechnol.*— 2008.— Vol. 26, N 11.— P. 1261–1268.
21. Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery // *Nat. Rev. Drug Discov.*— 2004.— Vol. 3.— P. 115–124.
22. Smith N.B. Perspectives of transdermal ultrasound medical drug delivery // *Int. J. Nanomed.*— 2007.— Vol. 2, N 4.— P. 585–594.
23. Weniger B.G., Papania M. Transdermal drug delivery // *Nat. Biotechnol.*— 2008.— Vol. 26, N 11.— P. 1261–1268.
24. Yang H., Kao W.J. Dendrimers for pharmaceutical and biomedical applications // *J. Biomater. Sci. Polymer.*— 2006.— Vol. 17.— P. 3–19.
25. Zhao Y.L., Murthy S.N., Manjili M.H., Guan L.J. et al. Induction of cytotoxic T-lymphocytes by electroporation-enhanced needle-free skin immunization // *Vaccine.*— 2006.— Vol. 24.— P. 1282–1290.

I.S. Чекман, К.В. Коляденко, Т.В. Звягінцева, А.О. Сирова

## Drug delivery: дерматологічний аспект

Продемонстровано переваги трансдермальної доставки лікарських засобів перед іншими способами введення. Трансдермальна доставка лікарських засобів дає змогу уникнути побічних ефектів, знизити ефективну дозу препарату за рахунок підвищення його локальної концентрації.

I.S. Chekman, E.V. Kolyadenko, T.V. Zviagelseva, A.O. Syrova

## Drug delivery: dermatological aspect

Advantages of the transdermal drug delivery system compared to other ways is shown in the article. Transdermal drug delivery helps to avoid side effects, decrease effective drugs dose for account of increasing of its local concentration.



Н.В. Коляденко, М.В. Хайтович,  
В.Є. Казмірчук, Д.В. Мальцев, Х.С. Живаго  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Роль імунної системи шкіри в патогенезі психічних захворювань герпесвірусного генезу

### Ключові слова

Віруси герпесу, герпетичні ураження, шкіра, нервова система, психічні розлади.

У медичній енциклопедичній літературі герпес визначається як вірусне захворювання, що виявляється характерним висипанням на шкірі та слизових оболонках у вигляді структурованих пухирців. У людини буває вісім типів вірусу герпесу: простий I типу (викликає пухирці на губах, зберігається в організмі протягом усього життя); простий II типу (уражує переважно статеві органи); вірус герпесу III типу (вітряної віспи та оперізувального герпесу); вірус IV типу, або вірус Епштейна – Барр (спричинює інфекційний мононуклеоз), вірус V типу – цитомегаловірус; віруси герпесу VI і VII типів – до кінця не вивчено, можуть спричинювати синдром хронічної втоми, шизофреноподібні психічні розлади; вірус VIII типу – викликає саркому Капоші. Якщо раніше вважали, що віруси герпетичної групи найчастіше уражають шкіру та слизові оболонки, то останнім часом дедалі більшу проблему становлять психоневрологічні вияви герпетичної інфекції. Тому цікавим і актуальним є дослідження взаємозв'язку між різними видами герпесвірусів та різноманітними клінічними виявами, що дасть змогу по-новому розглянути механізми формування імунного захисту і віднайти ефективніші методи лікування та профілактики цієї хвороби.

Віруси герпесу I–III типів проникають у чутливі нервові закінчення і вбудовуються у генетичний апарат нервових клітин, що не дає змоги елімінувати їх з організму. Під час реактивації ці вірусні агенти поновлюють активну репродукцію, мігрують уздовж нервових волокон і розмножуються у клітинах епітелію шкіри та слизових оболонок, що призводить до їхньої дистрофії та загибелі. Хоча майже все населення постійно контактує з вірусами герпетичної групи і є потенційно інфікованим, симптоми захворювання

виявляються лише в окремих осіб, а їхня виразність характеризується значною варіабельністю. Нас зацікавило питання взаємозв'язку між шкірними виявами герпетичної інфекції та психотичними порушеннями герпесвірусної етіології, що зумовлені розвитком нейроінфекції.

### Результати досліджень

Протягом 1996–2010 років нам довелося спостерігати за значною кількістю хворих, у яких психічні розлади супроводжувалися або були спричинені герпесвірусними інфекціями. Шляхом рандомізації зі створеного нами банку даних обстежених було обрано для дослідження 23 пацієнти різного віку (від 11 до 35 років), 11 осіб чоловічої та 12 осіб жіночої статі, у яких лабораторно було підтверджено віруси герпесу IV та VI типів. Аналіз клінічних симптомів захворювання і результатів лабораторних та інструментальних діагностичних методик відкрив цікаву закономірність – зворотну залежність між шкірними висипаннями та ознаками герпетичного ураження центральної нервової системи. У 17 пацієнтів із шизофреноподібними розладами герпесвірусної етіології й порушеннями інтелектуально-психічного розвитку захворювання ускладнювалося органічними змінами мозкової тканини, верифікованими за результатами МРТ головного мозку. Один із цих пацієнтів вказував у анамнезі на герпетичні висипання на шкірі та слизових оболонках. У більшості хворих виявлено збільшення шийних лімфатичних вузлів. Інші 6 пацієнтів, які зверталися до лікаря (психіатра, невропатолога, психолога) з приводу неврозоподібних станів, безсоння, синдрому хронічної втоми, постійно мали герпетичні висипання різної локалізації, що розцінювалися як клінічні вияви

інфекції, викликані *Herpes simplex* або *Herpes zoster*. В одного хворого (ВІЛ-інфікованого) герпетичні висипання були генералізованими та локалізувалися навіть у нетипових місцях (долоні), але психічне захворювання в цьому випадку не досягало психотичного рівня, обмежуючись лише неврозоподібною симптоматикою. У 4 пацієнтів до того збільшилися підщелепні лімфатичні вузли. Розглядаючи шкіру як імунокомпетентний орган, було висловлено припущення, що герпетичні висипання свідчать про активний імунний опір герпетичній інфекції, адекватну імунну відповідь організму на вірусне ураження, а відсутність шкірних виявів може сигналізувати про недостатність захисних бар'єрів і підвищення ризику герпетичного ураження центральної нервової системи. Традиційно збудниками інфекції, що супроводжуються шкірними висипаннями, вважають віруси герпесу I та II типів, а шизофреноподібних розладів — герпесвірус VI типу. Наші дослідження показали ураження обстежених пацієнтів із психоневрологічною патологією вірусами герпесу IV і VI типів. Можна не лише думати про специфічність патогенної дії герпесвірусів різних груп, а й припускати, що, реагуючи на віруси герпесу однієї групи, організм формує імунітет щодо вірусів іншої групи. Це питання потребує уваги дослідників-імунологів і може розширити сучасні уявлення про патогенез герпесвірусних захворювань.

Звісно, наші попередні дослідження є лише початком пошуку нових шляхів лікування та профілактики психічних розладів нейровірусного генезу. Втім, варто вже тепер спробувати пояснити виявлену закономірність, посилаючись на дані джерел наукової літератури.

### Аналіз результатів досліджень

Для розуміння функціонального взаємозв'язку між органами та системами, особливостей іннервації нерідко використовують дані ембріогенезу. Відомо, що шкіра та нервова система розвиваються з одного зародкового листка (ектодерми), і саме тому між ними існує тісний функціональний зв'язок [1, 9, 11]. Саме цей зв'язок дає змогу досягти лікувального впливу на нервову систему через подразнення шкіри при акупунктурі. Доведено, що в межах головного мозку існують складні соматовісцеральні взаємовідносини, чим пояснюється ефективність рефлексотерапії [11]. Тобто, периферійний, дермальний рівень пов'язаний зі спинальним, стовбуровим, гіпоталамічним і кірковим рівнями. Нервова система здійснює зв'язок між подразнюваною ділянкою та органом реагування, об'єднуючи організм в єдине ціле. Імпульси з певних ділянок шкіри здатні загасити

патологічний сигнал від хворого органа, що використовують в акупунктурній анальгезії [11].

Покривний епітелій у біологічному плані призначений насамперед для бар'єрної функції. Однак шкіра є багатокомпонентною тканиною, що виконує не просто бар'єрну функцію, а й асоційована з імунною системою. Клітини шкіри не лише захищають організм людини від проникнення мікроорганізмів, а і беруть участь у формуванні системи природженого та адаптивного імунітету. Вважається, що імунну відповідь здійснюють лімфоїдні органи (лімфатичні вузли, селезінка, мигдалики, солітарні та згруповані лімфатичні фолікули, апендикс). Однак варто зауважити, що клітини шкіри (клітини Лангерганса) входять до системи мононуклеарних фагоцитів разом з безпігментними гранулярними дендроцитами, а також клітинами Купфера печінки, гістіоцитами сполучної тканини, макрофагами лімфатичних вузлів, селезінки, кісткового мозку, альвеолярними макрофагами легенів, плевральними та перитонеальними макрофагами, остеобластами кісткової тканини, мікроглією нервової тканини, синовіоцитами синовіальних оболонок [2–5, 7–9]. Окрім лімфоїдної тканини, інкапсульованої в лімфатичних вузлах і селезінці, в організмі є й некапсульована лімфоїдна тканина, асоційована зі шкірою та слизовими оболонками, в межах якої реалізуються як загальні для імунної системи, так і місцеві захисні механізми [2, 3, 5, 8, 10]. Лімфоїдну тканину, асоційовану зі шкірою (англ. — SALT, skin-associated lymphoid tissue), розглядають як лімфоепітеліальний орган, що забезпечує умови для реалізації імунної відповіді у шкірі, а покривний епітелій — як такий, що бере участь у формуванні імунорегуляторної зони [2, 3]. У процесі еволюційного розвитку імунної системи саме ці механізми стали домінуючими в регуляції життєдіяльності покривного епітелію. У разі ураження епідермісу фізичними, хімічними і біологічними агентами відбувається активація кератиноцитів, унаслідок чого вони набувають функції імуніцитів і починають продукувати цитокіни, сприяють залученню імунокомпетентних клітин. Таким чином створюється клітинний ансамбль, потрібний для ініціації та реалізації імунної відповіді. Також встановлено, що майже 90 % лімфоцитів шкіри становлять Т-лімфоцити, а клітини епідермісу можуть впливати на проліферацію та диференціацію незрілих попередників Т-лімфоцитів [3, 10, 12, 13]. Функціональний комплекс, що складається з епідермісу, дерми та регіонарних лімфатичних вузлів, забезпечує розвиток клітинної імунної відповіді. Загалом функціонування шкіри як імунного органа підтверджується присут-

ністю резидентних та рециркулюючих клітин кістковомозкового походження (резидентних гістіоцитів, клітин Лангерганса, Т- і В-лімфоцитів, опасистих клітин, гранулоцитів) та її взаємозв'язком з іншими імунними органами [8]. Добре відомим є спосіб транскутанної імунізації, що дає змогу підвищити імунний захист від низки патогенних бактерій шляхом впливу на імунокомпетентні клітини шкіри [3] та посилити імунну відповідь.

Захист організму від вірусної інфекції реалізується на молекулярному, клітинному рівнях та на рівні всього організму. Шкіра і слизові оболонки, що нормально функціонують, є надійними захисними бар'єрами від вірусів. Вірусні агенти, перш ніж поширитися в організмі (а в разі герпесвірусів — урадити нервову систему), локалізуються у первинному вогнищі, де створюються умови для їхньої швидкої інактивації. Якщо на шкіру потрапляє вірус герпесу, активізуються резидентні макрофаги і дендритні клітини, починається продукція інтерферонів, залучаються імунокомпетентні клітини, і можна припустити, що саме клі-

нічним виявом такої боротьби за певних умов стає шкірна висипка. Якщо ж її немає, але є реакція з боку лімфатичних вузлів та інші клінічні ознаки герпетичної інфекції (наприклад, больовий синдром), це, на нашу думку, може свідчити про недостатність захисних сил організму, коли можна очікувати подальшого поширення вірусної інфекції в організмі людини.

Хоча викладена думка значною мірою є лише припущенням, однак вона відкриває шлях для подальших досліджень, які можуть сприяти глибшому розумінню етіології та патогенезу вірусіндукованих психічних розладів, ролі шкіри як складової системи імунного захисту організму та сприяти в розробленні нових лікувально-профілактичних засобів.

### Висновок

Шкіра як імунокомпетентний орган виконує роль захисного бар'єра для герпесвірусних інфекцій, перешкоджаючи ураженню нервової системи і розвитку психотичних розладів герпесвірусного генезу.

### Список літератури

1. Акимов В.Г. Физиология и биохимия кожи в норме и при патологии // Акимов В.Г. Патология кожи / Под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой.— М.: Медицина, 1993.— Т. 1.— С. 118—161.
2. Белова О.В., Арион В.Я. Иммунологическая функция кожи и нейрониммунокожная система // Аллергология и иммунология.— 2006.— Т. 7, № 4.— С. 492—497.
3. Вавилов А.М., Лезвинская Е.М. Имунокомпетентные структуры кожи и их роль в развитии первичных кожных лимфом // Арх. патол.— 1996.— № 6.— С. 7—12.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— Одесса: АстроПринт, 1999.— 604 с.
5. Зими́на И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины // Иммунология.— 1994.— № 1.— С. 8—13.
6. Исаков А., Макарова В.Г., Колобаев В.И. Биохимические и иммунологические реакции адаптации при хронических дерматозах.— М.: Медицина, 2004.— С. 54
7. Казмірчук В.С., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія.— Вінниця: Нова книга, 2006.— 526 с.
8. Курченко А.І. Роль клітин Лангерганса в імунній системі шкіри // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 2—3.— С. 6—9.
9. Общий курс физиологии человека и животных / Под ред. А.Д. Ноздрева.— М.: Медицина, 1991.— 340 с.
10. Персина И.С. Иммунная система кожи в норме и при патологии. Патология кожи / Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой.— М.: Медицина, 1993.— Т. 1.— С. 162—213.
11. Самосюк И.З., Лысенко В.П. Механизмы акупунктуры.— Гиппократ, 1999.— 240 с.
12. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа — орган иммунной системы // Вестн. дерматол.— 1989.— № 10.— С. 14—18.
13. Хайтов Р.М. Физиология иммунной системы.— М.: ВИНТИ РАН, 2001.— С. 108—112.

Н.В. Коляденко, Н.В. Хайтович, В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев, К.С. Живаго

## Роль иммунной системы кожи в патогенезе психических заболеваний герпесвирусного генеза

Кожа как иммунокомпетентный орган играет роль защитного барьера на пути распространения герпесвирусных инфекций, препятствуя поражению центральной нервной системы и развитию психотических расстройств герпесвирусного генеза.

N.V. Kolyadenko, M.V. Khaitovich, V.E. Kazmirchuk, D.V. Maltsev, K.S. Zhivago

## Role of the immune system in the pathogenesis of mental diseases of herpes virus genesis

Skin as immunocompetent organ take a role of the protective barrier on the way of spreading of herpes virus infection and prevent affection of central nervous system and development of the psychotic disorder of herpes virus genesis.



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

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

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

## Артропатичний псоріаз: проблемні питання діагностики та диференціації Частина 2\*

### Ключові слова

Псоріатична хвороба, артропатичний псоріаз, алгоритм діагностики суглобового синдрому, диференційна діагностика.

Псоріаз як самостійний дерматоз вивчають з 1841 року, відколи Фердинанд Гебра об'єднав дві форми за Робертом Вілланом *legra graecorum* (пошкодження у вигляді круглих плям) та *psora leprosa* (або фігурний) в одну — *psoriasis*, вказавши, що різні форми висипки при псоріазі не дають підстав для виділення їх як самостійної хвороби. Через 45 років А.Г. Полотебнов пов'язав псоріаз із суглобовим синдромом і описав кілька його різновидів [14, 17]. Хоча за 200-літню історію вивчення псоріатичної хвороби (ПХ) написано рекордну кількість різнобічних робіт з дослідження її етіопатогенезу, налічується майже 7000 препаратів, які використовують для лікування, проблема лишається актуальною насамперед через зростання захворюваності, тяжкість форм, тенденцію до «омолодження» хвороби [4, 5, 10]. За цей час неодноразово було переглянуто аспекти, зокрема патогенезу хвороби (від захворювання з порушенням проліферації кератиноцитів до Т-клітинного, автоімунного); клініки (від хвороби шкіри до полісистемної) та лікування (від застосування кератолітичних засобів до високоселективних). ПХ як автоімунне генетично детерміноване захворювання ретельно досліджують протягом останніх десятиріч. Власне, термін «псоріатична хвороба» (запропонований у 1953 році А.Ф. Ухіним) якнайповніше відображає процес в організмі хворого, оскільки шкірні вияви є лише невеликою частиною захворювання, коли приховані патологія суглобів, порушення різних систем організму.

Сьогодні настав час синтезування й аналізу великої кількості досліджень, складання з маленьких часточок великої картини ПХ. І такою золотою серединою, на нашу думку, є клінічні особливості, як найвидиміша, або «надводна частина айсберга».

Оскільки, згідно з визначенням, ПХ розглядається як комбінація шкірного, суглобового синдромів та системних виявів, на думку більшості науковців, з'явилася потреба систематизувати усі різновиди з метою уніфікації класифікаційних, клінічних та діагностичних ознак, а в подальшому розробити алгоритм диференційної діагностики, відстеження тригерних факторів, механізмів розвитку, а також ефективні методи терапії. Можливо, саме ера застосування високоселективних, зокрема біологічних препаратів та, відповідно, доказової медицини стимулювала нас до створення робочої класифікації ПХ, артропатичного псоріазу (представлено у 1-й частині цієї статті), диференційно-пошукового алгоритму суглобового синдрому при ПХ, уніфікації діагнозу в групах хворих під час контрольованих, рандомізованих досліджень.

### Матеріали та методи

На основі аналізу вітчизняних та іноземних літературних джерел і власних спостережень (клінічних, лабораторних, інструментальних) визначилася потреба на базі представлених нами класифікаційних критеріїв ПХ, клініко-діагностичних ознак артропатичного псоріазу [14], особливо його латентної форми, як допоміжно-

\* Початок у № 2 (37), 2010, с. 42—50.

опорних у встановленні поширеного уніфікованого діагнозу, розробити пошуковий алгоритм диференційної діагностики суглобового синдрому при ПХ для глибшого розуміння та вибору патогенетичного лікування.

### Результати та обговорення

Морфологічні вияви клінічного розвитку ПХ, артропатичного псоріазу (АП) можуть імітувати різні дерматози [25, 27, 29]. Крім того, в середині самої нозології потрібно чітко диференціювати тип хвороби, стадію, гостроту перебігу, різні клінічні форми. Тому представлені класифікаційні та клініко-діагностичні критерії ПХ, АП [14] допоможуть як лікарям у встановленні розгорнутого клінічного діагнозу, так і науковцям — у скринінгу та створенні однорідних груп хворих для подальших досліджень.

Окрім класифікаційно-діагностичних ознак ПХ, не менш актуальним стало розроблення алгоритму клініко-диференційного пошуку АП, оскільки на сьогодні у дерматологічній практиці налічуються десятки захворювань, при яких можливий суглобовий синдром. Суглобовим синдромом позначають клінічний симптомокомплекс, зумовлений пошкодженням анатомічних структур суглобів при різних захворюваннях і патологічних процесах, який супроводжується болем, місцевими ознаками запалення, порушенням функції, деформаціями. Ці симптоми можуть спостерігатися в різних поєднаннях залежно від характеру пошкодження суглобів, активності патологічного процесу і стадії хвороби. В одних випадках ураження суглобів є провідним у клінічній картині та визначає медико-соціальний прогноз (ревматоїдний артрит, остеоартроз), а в інших суглобовий синдром, маскуючи і утруднюючи діагностику, є одним із проявів захворювання (неспецифічний виразковий коліт). Тому в кожного пацієнта потрібно ретельно оцінити характер суглобового синдрому (локалізація, симетричність, кількість пошкоджених суглобів, перебіг) з метою верифікації нозологічного діагнозу, призначення етіопатогенетичного лікування. Зокрема, моноартрит I плеснефалангового суглоба вимагає заперечення подагри, артрит крижово-клубового зчленування змушує запідозрити анкілозуючий спондилоартрит або інші серонегативні артрити. В подальшому слід звернути увагу на деформації суглобів за рахунок кісткових розростань, деструкцій, підвивихів, які свідчать про хронічність процесу певних хвороб. Важливою діагностичною ознакою у хворих із суглобовим синдромом є різноманітні позасуглобові вияви, характер яких визначається основним захворюванням і може бути основою диференційної діаг-

ностики (тофуси при подагрі, ревматоїдні вузлики при ревматоїдному артриті, ірити та іридоцикліти при анкілозуючому спондилоартриті).

З урахуванням різноманітності суглобового синдрому, атиповості виявів і неоднозначності трактування деяких його ознак клінічне обстеження пацієнта доповнюється додатковими методами (рентгенографія, остіосцинтиграфія, МРТ, біопсія), які слугують основою діагностичного пошуку.

Отже, на початковому етапі (рис. 1) клініко-діагностичного обстеження хворого зі суглобовим синдромом потрібно верифікувати ураження суглоба. З цією метою слід заперечити цілу низку синдромоподібних захворювань, первинно не пов'язаних з артропатією (бурсити, тендовагініти, лігаментити, фіброзити, міозити; вузловата еритема; тромбофлебіт). Потрібно мати на увазі, що симптоматика ураження сухожильно-зв'язкового апарату є самостійним захворюванням дегенеративного або запального характеру, може спостерігатися і при деяких істинно «суглобових» захворюваннях (тендиніти і бурсити при синдромі Рейтера, ентезити і тендовагініти при АП, міалгії при системному вовчаку). Диференційний діагноз періартритів (ентезопатії) ґрунтується переважно на клінічній симптоматиці, позитивних даних УЗД, МРТ, сцинтиграфії, відсутності рентгенологічних ознак артрити або остеоартрозу, а також лабораторних ознак запалення. На відміну від артритів періартикулярні пошкодження супроводжуються болем лише під час певних рухів, болючими точками, нерозлитою набряковістю, обмеженням пасивних рухів.

Оскільки АП є хронічним патологічним суглобовим процесом, то подальшу диференційну діагностику насамперед проводять з підгострим або хронічним артритом (ревматоїдним артритом (РА); серонегативними спондилоартритами, а саме: анкілозуючим спондилоартритом, реактивним артритом, артритом при запальних захворюваннях кишечника; дегенеративними — остеоартрозом та метаболічними артритом, зокрема подагричним, псевдоподагричним). Для цього потрібно пам'ятати про головні клініко-діагностичні ознаки перебігу вказаних артропатій. Для підтвердження відповідних діагнозів ми керувалися рекомендованими на сьогодні діагностичними критеріями, розробленими Асоціацією ревматологів та ортопедів-травматологів України (2004) і викладеними в посібнику «Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб» за редакцією проф. В.М. Коваленка, проф. Н.М. Шуби [12].

Отже, наступним кроком діагностичного процесу АП є визначення ревматоїдного фактора

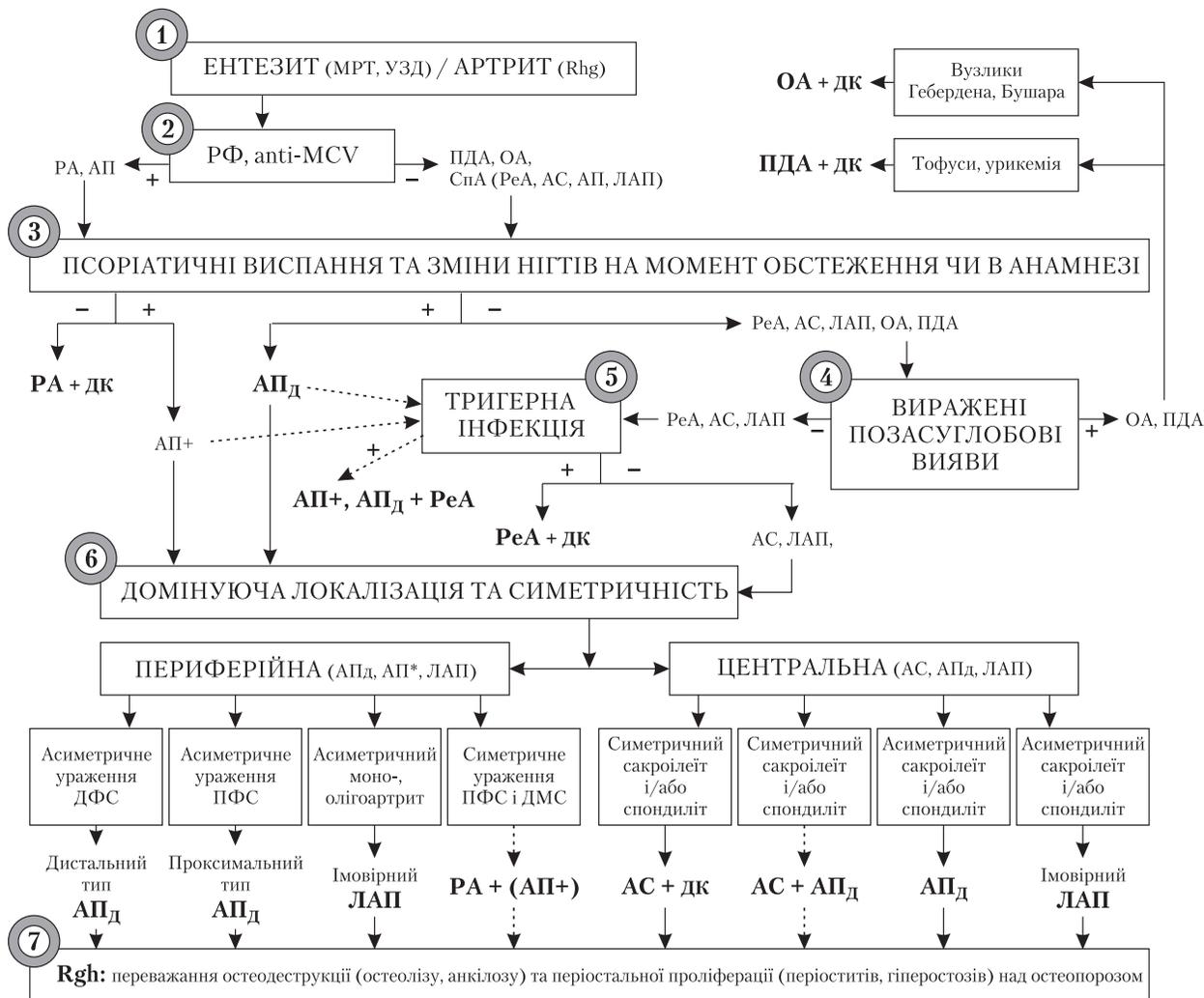


Рис. 1. Алгоритм диференційної діагностики артропатичного псоріазу

RF — ревматоїдний фактор; anti-MCV — антитіла до модифікованого цитрулінового віментину; RA — ревматоїдний артрит; SpA — спондилоартрити; AP — артропатичний псоріаз; ReA — реактивні артрити (хвороба та синдром Рейтера); AC — анкілозуючий спондилоартрит; LAP — латентний артропатичний псоріаз; ПД — подагричний артрит; OA — остеоартроз; AP\* — артропатичний псоріаз з позитивними RF та anti-MCV; AP<sub>д</sub> — достовірний артропатичний псоріаз; ДК — діагностичні критерії відповідно до діагнозу RA, ReA, AC, OA, ПД; 1—7 — етапи діагностичного пошуку

(RF). Рекомендуємо серонегативність за RF (специфічність 70 %) підтверджувати визначенням антитіл до мутованого цитрулінового віментину (anti-MCV) як високочутливого (82 %) та специфічного (98 %) тесту для встановлення діагнозу RA на сьогодні [22]. Донедавна комбінація ССР (циклічний цитруліновий пептид) та RF вважали найкращим вибором для діагностики RA. На відміну від синтетичного білка ССР (з 1–2 епітопами), віментин — людський білок, виявлений у синовіальній рідині при ревматоїдному артриті, має 45 можливих для детекції доменів. Отже, титр anti-MCV корелює з активністю хвороби, визначає прогноз її розвитку і може визначатися задовго до клінічної симптоматики RA, що дає підстави запідозрити вказаний діагноз.

Третім кроком діагностичного пошуку AP є обстеження пацієнта на предмет псоріатичної

висипки на шкірі, змін нігтьових пластинок на час огляду чи в анамнезі. Паралелізм перебігу шкірного і суглобового синдромів, на наш погляд, є одним з діагностичних критеріїв AP. Ця взаємозумовленість виражена в:

- одночасному розвитку шкірного і суглобового синдромів у дебюті ПХ;
- синхронності загострень цих синдромів;
- зміні характеру дерматозу в разі артриту або спондилоартриту, що виявляється як появою поширеніших його форм, так і трансформацією обмеженого вульгарного псоріазу в поширений вульгарний чи в ексудативний патологічний процес;
- виникненні торпідних форм дерматозу до раніше ефективної терапії;
- зникненні чітко вираженої сезонності загострень псоріазу, що спостерігалася до пошкодження суглобів [7, 10, 24–26, 30].

Крім того, доведено стимуляцію проліферації кератиноцитів Т-лімфоцитами, виділених з пошкодженої синовіальної оболонки пацієнтів з АП, а також ідентичність Т-клітинного рецептора CD8<sup>+</sup>Т-лімфоцитів при синовіті й шкірному патологічному псоріатичному процесі, що знову демонструє взаємозв'язок шкірного і суглобового синдромів ПХ та нозологічну самостійність останнього.

Якщо в пацієнта немає псоріатичної висипки та змін нігтів на момент обстеження, коло пошуку звужується за рахунок встановлення попереднього діагнозу РА. Окрім того, ми припускаємо в подальшому серопозитивний АП та поєднаний діагноз.

Суглобовий синдром **при ревматоїдному артриті** може бути в різних клінічних варіантах. Найчастіше спостерігається симетричний поліартрит суглобів кистей (II і III плеснефалангових і проксимальних міжфалангових), колінних, променево-зап'ясткових, гомілковоступневих. Приблизно у третини хворих, частіше у чоловіків і підлітків, суглобовий синдром перебігає за типом моно- або олігоартриту і характеризується стійким підгострим артритом, частіше колінного суглоба, доброякісністю. Диференціальну діагностику з іншими моноартритами проводять за допомогою рентгенографії суглобів, дослідження синовіальної рідини, а в низці випадків — методом біопсії синовіальної оболонки. Відомо, що рентгенологічні ознаки деструкції виявляються не раніше ніж через 1—1,5 року перебігу активного суглобового процесу, тому на ранніх стадіях рентгенографія втрачає своє діагностичне значення [2, 4, 11, 17].

Для встановлення діагнозу використовують такі *діагностичні критерії РА* (ACR, 1987):

1. Артрит 3 і більше суглобових зон з тривалістю  $\geq 3$  міс.
2. Артрит суглобів кисті.
3. Симетричний артрит дрібних суглобів.
4. Вранішня скутість (не менше ніж 1 год).
5. Ревматоїдні вузлики.
6. Ревматоїдний фактор у сироватці крові (титр 1:4 і вище).
7. Рентгенологічні ознаки (ерозивний артрит, навколосуглобовий остеопороз) [9, 12].

Для встановлення діагнозу достатньо 4 із 7 критеріїв. Чутливість — 91,2 %, специфічність — 89,3 %.

Особливістю РА, яку потрібно враховувати під час диференційної діагностики, є рецидивний і прогресуючий перебіг, поступове залучення у процес нових суглобів з розвитком м'язової атрофії, деформації суглобів і порушенням їхньої функції. Вісцеларні вияви при РА включають ревматоїдні вузлики, дигітальний артерит, лім-

фоаденопатію, збільшення селезінки, легеневий фіброз, полісерозити, ураження нирок (нефрит, амліоїдоз) [2, 4, 11, 17]. Основні диференційні характеристики РА і АП наведено в табл. 1.

РА слід диференціювати з ревматоїдоподібним (поліартритичним) АП через майже симетричне деструктивне пошкодження дрібних суглобів кистей рук і стоп, променево-зап'ясткових, колінних і плечових суглобів. З часом можуть спостерігатися різноспрямовані підвивихи. Окрім того, поліартрикулярний АП відрізняється від РА частим розвитком анкілозів плеснефалангових суглобів, дистального і проксимального МФС одного і того ж пальця, остеолітичним характером кісткової деструкції і незначним локальним остеопорозом. Ревматоїдоподібний варіант АП нерідко прогресує швидко і вимагає раннього призначення хворобомодифікуювальних препаратів ще до розвитку ерозій. У випадках симетричного патологічного суглобового процесу, особливо дистальних та проксимальних МФС, псоріатичних висипань в анамнезі, а також серопозитивності за РФ та анти-MCV рекомендуємо встановлювати поєднаний діагноз: РА та АП [4, 8].

Якщо РФ та анти-MCV у хворого зі суглобовим синдромом немає, діагностичний пошук має тривати в напрямі диференційної діагностики АП всередині нозології, з деформівними артритами (остеоартрозом, подагричним та псевдоподагричним артритом) та з групою серонегативних спондилоартритів. Головними ознаками захворювань групи спондилоартритів (табл. 2) є: асоціація з антигеном HLA-B27; відсутність ревматоїдного фактора в крові; асиметричний неерозивний поліартрит (часто суглобів нижніх кінцівок); сакроілеїт, що маніфестує клінічно або виявляється лише рентгенологічно; частий спондиліт; залучення синхондрозів (хрящові з'єднання між кістками) лонного симфізу, груднини; позасуглобові вияви (пошкодження очей, шкіри і слизових оболонок, серцево-судинної системи, кишечника) [4, 8].

**Анкілозуючий спондилоартрит** (хвороба Бехтерева) — хронічне запалення суглобів з переважним пошкодженням суглобів хребта, обмеженням його рухомості за рахунок анкілозування, утворень синдесмофітів і кальцифікації спінальних зв'язок.

Хворіють частіше молоді чоловіки, носії антигена HLA-B 27 (у 90 % хворих на анкілозуючий спондилоартрит виявляється цей антиген, у загальній популяції — лише в 7—10 %). Розрізняють кілька клінічних форм захворювання: центральну форму з ураженням лише всього хребта або деяких його відділів; ризомелічну (rhiso — ко-

Таблиця 1. Диференційна діагностика РА і АП

Ознака	РА	АП
Типова локалізація суглобового процесу	Поліартрит суглобів кистей (II і III п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових), плеснефалангових, колінних, променевоzap'ясткових, гомілковоступневих	Великі пальці стоп (п'ястково-фалангові та проксимальні міжфалангові суглоби); дистальні міжфалангові, суглоби кистей рук і ніг
Ознаки спондилоартриту	Нехарактерні	Характерні
Симетричність уражень	Симетричне пошкодження	Асиметричне пошкодження
Пальпація пошкоджених суглобів	Болючі точки (через періартикулярні зміни)	Болючі точки (при ентеопатіях); дифузна болючість (при артритях)
Початок чи загострення хвороби	Гострозапальні ознаки (підвищення температури тіла, ШОЕ, різке погіршення загального стану)	Гострозапальні ознаки спостерігаються при тяжкій чи злоякісній формі
Дистрофічні зміни нігтів	Поздовжні борозди	Поздовжні борозди у поєднанні із синдромом «наперстка» і/або «масляних плям» і/або оніхолізісом та ін.
Синхронність суглобового синдрому та дистрофічних змін нігтів і/або шкірної висипки	—	+ (часте поєднання з атиповими формами ПХ: ексудативною, пустульозною, еритродермією)
Наявність anti-MCV або РФ (за реакцією Валлера – Роуза і латекс-тесту)	+	—
Рівень IgG	Підвищений	У межах норми чи дещо знижений
Імунохімічний склад ЦІК	IgM-антитіла в складі ЦІК	Відсутність IgM-антитіл
Ревматоїдні вузлики	+ (пізня діагностична ознака)	—

рінь) з пошкодженням хребта і корінних суглобів (плечових і тазостегнових); периферичну — з ураженням хребта і периферичних суглобів; скандинавську, при якій спостерігається пошкодження хребта і дрібних суглобів кистей і стоп. Останнім часом анкілозуючий спондилоартрит поділяють лише на центральну та периферичну форми. Основні труднощі диференційної діагностики суглобового синдрому виникають при периферичній формі, тим більше що ураження периферичних суглобів може виникати до появи симптомів спондиліту і сакроілеїту. Суглобовий синдром виявляється підгострим несиметричним моно-, олігоартритом з пошкодженням суглобів нижніх кінцівок. Артрит може рецидивувати і набувати хронічного перебігу. В окремих випадках ураження дрібних суглобів кистей і стоп (скандинавський варіант) виникають труднощі диференційної діагностики з РА, АП. Обов'язковою ознакою захворювання є двобічний сакроілеїт (при АП частіше одnobічний; навіть при двобічному сакроілеїті спостерігається відставання патологічного процесу з одного боку в одну рентгенологічну стадію). Позасуглобові вияви хвороби Бехтерева включають пошкодження очей (ірити, іридоцикліти), аортити, амілоїдоз нирок [1, 11, 19, 21]. У випадках псоріатичних висипань та характерного двобічного ураження осевого скелета (однієї рентгенологічної стадії) слід встановлю-

вати поєднаний діагноз: АП та анкілозуючий спондилоартрит [4, 8].

На сьогодні застосовують модифіковані Нью-Йоркські діагностичні критерії для встановлення діагнозу анкілозуючого спондилоартриту [9, 12].

*Клінічні критерії*

1. Біль у крижах протягом 3 міс, що зменшується під час фізичних вправ; у спокої — постійний.
2. Обмеження рухомості поперекового відділу хребта у фронтальній (< 3 см) та сагітальній (< 10 см) площинах одночасно.
3. Зменшення дихальної екскурсії грудної клітки відносно норми, що відповідає віковій статі.

*Рентгенологічні критерії*

1. Двобічний сакроілеїт — стадії II–IV.
2. Одnobічний сакроілеїт — стадії III–IV.

Достовірний діагноз «анкілозуючий спондилоартрит» вимагає одного клінічного критерію та одного рентгенологічного.

**Артропатичний псоріаз (АП).** У більшості хворих суглоби пошкодження виникає одночасно із псоріазом, але в низці випадків передують розвиткові шкірних змін. Суглобовий синдром може виявлятися асиметричним моно- або олігоартритом переважно великих суглобів (колінних, гомілковоступневих), ураженням ДМФС кистей. Характерне «осьове» пошкодження дистального, проксимального і п'ястково-фалангового сугло-

Таблиця 2. Диференційна діагностика серонегативних спонділоартритів

Хвороба	Вік, роки	Стать	Периферичні суглоби		Інші ознаки
			Локалізація	Варіант артриту	
АС	20–40	Ч	Корінні суглоби (плечові, тазові) і нижніх кінцівок	Підгострий моно-, олігоартрит	Спонділоартрит, синдесмофіти, осифікати
РА	До 40	Ч	Суглоби нижніх кінцівок, ахіллубурсит	Гострий поліартрит, зрідка хронічний моно-, олігоартрит	Асиметричні синдесмофіти
АП	20–50	Ж	ДМФС, суглоби нижніх кінцівок, осове пошкодження суглобів одного пальця	Хронічний асиметричний моно-, олігоартрит, артрит ДМФС	Несиметричні синдесмофіти, паравертебральні осифікати
АЗЗК	20–40, діти	Ж	Частіше великі суглоби	Гострий моно-, олігоартрит	Асиметричним синдесмофітам передують кишкові розлади

Примітка. РА — реактивний артрит, АЗЗК — артрит при запальних захворюваннях кишечнику

ба одного і того ж пальця, аж до розвитку анкілозів. Сакроїлет частіше однобічний і виявляється рентгенологічно. У крові підвищений вміст сечової кислоти в окремих випадках вимагає диференційної діагностики з подагрою. АП у більшості випадків поєднується з патологією нігтів. Разом зі шкірним синдромом при АП можливі ураження очей (кон'юнктивіт) і виразкові пошкодження слизових оболонок рота, сечостатевого органів (труднощі диференційної діагностики з хворобою Рейтера). Хронічні моно- і олігоартрити, а також поліартричний характер суглобового синдрому без залучення ДМФС нагадують РА [13, 15, 16, 18]. Слід зауважити, що є низка і рентгенологічних особливостей АП, зокрема: асиметричність пошкоджень, променевий тип артриту суглобів кистей, слабка вираженість субхондрального остеопорозу і поєднання остеолізу з остеосклерозом, кінцеве звуження дистальних епіфізів фаланг, осифікація періосту діафізів, анкілоз дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів одного і того самого пальця, дуго-відросткових суглобів шийних хребців, мозаїчний характер запалення суглобів і осифікація зв'язок. Синдесмофіти грубі, асиметричні та нерідко поєднуються з паравертебральними осифікатами [2, 3, 6, 8].

**Реактивні артрити (РеА):** хвороба Рейтера — запальне пошкодження суглобів, пов'язане з урогенітальною (хламідії, уреоплазма) або кишковою (сальмонели, шигели, ієрсинії) інфекцією — синдром Рейтера, що виявляється в класичному варіанті тріадою: артрит, кон'юнктивіт, уретрит (у жінок цистит, вагініт, цервіцит). РеА асоціюється з наявністю антигена В27 системи HLA. Хворіють частіше молоді чоловіки. Суглобовий синдром характеризується асиметричним гострим (підгострим) поліартритом, (рідше олігоартритом) з переважним пошкодженням суглобів нижніх кінцівок (колінні, гомілокоступневі, міжфалангові суглоби стоп). Сакроїлет носить зазвичай однобічний характер і виявляється лише під час рентгенологічного дослідження. Разом з уретритом і кон'юнктивітом при РеА можливі ураження шкіри (долонна і стопна кератодермія, псоріазоподібні висипання), слизових оболонок (баланіт, проктит, стоматит), міокарда (порушення провідності). Характерною клінічною ознакою є тендиніти, бурсити нижніх кінцівок (ахіллубурсити, бурсити), що дає підстави запідозрити РеА у молодих чоловіків, навіть якщо немає інших позасуглобових ознак. Найбільші діагностичні труднощі виникають при короткочасних або нерізно виражених уретритах і кон'юнктивітах. Суглобовий синдром зазвичай минає безслідно протягом кількох місяців, проте можливі

рецидиви захворювання і в окремих випадках його хронізація [1, 2, 20, 28]. Діагноз РеА встановлюють на підставі *діагностичних критеріїв*, рекомендованих Німецькою ревматологічною спілкою (1995) [9, 12, 30]:

1. Типове ураження суглобів (периферійне, асиметричне, олігоартикулярне; нижні кінцівки, особливо колінні та гомілковостопні суглоби).
2. Типовий анамнез (діарея, уретрит) і/або клінічні вияви інфекції вхідних воріт.
3. Пряме виявлення збудника у вхідних воротах (наприклад, зшкребок із сечівника на хламідії).
4. Виявлення специфічно аглютинуючих антитіл з вірогідним підвищення титрів (наприклад, щодо ентеропатичних збудників).
5. Наявність HLA-B27-антигену.
6. Виявлення субстрату збудника за допомогою ланцюгової реакції полімерази або специфічних моноклональних антитіл.

Достовірний діагноз РеА встановлюють, якщо є критерії 1 плюс 3 або 4, або 6. Ймовірний РеА — 1 плюс 2 і/або плюс 5, можливий РеА — критерій 1.

Отже, важливе діагностичне значення в розпізнаванні РеА має верифікація інфекції за допомогою мікробіологічного дослідження різних біологічних секретів (сеча, простатичний сік, слиз цервікального каналу, синовіальна рідина та ін.), зокрема і з використанням полімеразної ланцюгової реакції.

Загострення **артритів при запальних захворюваннях кишечника** — хвороба Крона, неспецифічний, виразковий коліт — пов'язане з основним захворюванням, яке діагностують на підставі клініки, результатів фіброгастродуоденоскопії, колоноскопії, рентгенографії, біопсії слизової оболонки травного каналу [11, 12].

У разі серонегативності за РФ та anti-MCV в алгоритм диференційної діагностики, окрім спондилоартритів, слід включати й не менш значущі захворювання, які супроводжуються подібною дегенеративно-метаболічною симптоматикою з АП, зокрема остеоартроз, подагричний та псевдоподагричний артрити.

**Остеоартроз (ОА)** — хронічне захворювання суглобів, що характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними порушеннями субхондральної кістки і вторинним запаленням синовіальної оболонки. Захворювання частіше виявляють у жінок літнього віку з надмірною масою тіла, нерідко поєднується з хронічною венозною недостатністю. Розрізняють первинний (ідіопатичний) ОА, у виникненні якого доведено роль генетичних чинників (мутації гена колагену II) і вторинний ОА, що розвивається на тлі різних артропатій (травми, РА), порушень метабо-

лізму (подагра), природжених захворювань сполучної тканини (в тому числі АП), ендокринної і нервової систем. Залежно від локалізації розрізняють дві клінічні форми хвороби — локальний ОА (моно- і олігоартроз) та генералізований (поліостеоартроз) з ураженням більш як трьох суглобів. Локальні форми виявляються ураженням, головним чином, колінних, тазостегнових, рідше гомілковостопних суглобів. При поліостеоартрозі пошкоджуються переважно дистальні (вузлики Гебердена) і проксимальні (вузлики Бушара) міжфалангові суглоби. Діагностичні труднощі виникають у разі розвитку в уражених суглобах вторинного запалення. Найчастіше синовіїт виникає в колінних суглобах, а також у ПМФС, ДМФС. У зв'язку з цим ОА включено в коло діагностичного пошуку у хворих як із хронічним моно- та олігоартритом, так і з хронічним поліартритом. Диференційний діагноз при ОА доводиться проводити з ранніми стадіями РА, АП (при ураженні суглобів пальців), подагричним артритом. Діагностика ОА і його розмежування з іншими ревматичними захворюваннями базується, головним чином, на клінічній симптоматиці (біль механічного характеру, скутість, хрускіт під час руху, вузлики Гебердена і Бушара), даних рентгенологічного дослідження суглобів (звуження суглобової щілини, субхондральний склероз, остеофітоз), за чинників ризику (вік, надмірна маса тіла, генетична схильність) [2, 9]. Згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR, 1990), ОА кистей встановлюють за такими діагностичними критеріями [12]:

1. Біль, ригідність або почуття скутості найчастіше вдень протягом минулого місяця.
2. Щільне потовщення двох або більше суглобів (II і III дистальні міжфалангові суглоби; II і III проксимальні міжфалангові суглоби; зап'ястково-п'ястковий суглоб на обох кистях. Чутливість становить 93 %, специфічність — 97 %).
3. Менше 3 набряклих п'ястково-фалангових суглобів, або тверде потовщення двох або більше дистальних міжфалангових суглобів, або неправильне положення одного або кількох суглобів (II і III дистальні міжфалангові суглоби; II і III проксимальні міжфалангові суглоби; зап'ястково-п'ястковий суглоб на обох кистях. Чутливість становить 93 %, специфічність — 97 %).

**Подагричний артрит (ПДА)** є одним із виявів подагри — хронічного захворювання, пов'язаного з порушенням обміну сечової кислоти і відкладенням її кристалів у тканинах. Хворіють переважно чоловіки після 40 років, хоча перші

атаки ПДА можуть спостерігатися в будь-якому віці. Розрізняють первинну подагру (генетично зумовлену) і вторинну, пов'язану з нирковою недостатністю, мієлопроліферативними захворюваннями, псоріазом, застосуванням деяких медикаментів (саліцилати, нікотинова кислота, тіазидові діуретики, протипухлинні та ін.). Суглобовий синдром при подагрі виявляється у вигляді гострого артрити (найчастіше моноартрит I плеснефалангового суглоба, рідше мігруючий поліартрит, що нагадує ревматичний) або за типом хронічного поліартрити з частими загостреннями, розвитком деструкції хряща і суглобових поверхонь, деформацією суглобів і їхніми функціональними порушеннями. Гострі атаки супроводжуються лихоманкою, лейкоцитозом. При хронічному ПДА суглобів кистей виникають труднощі диференційної діагностики з РА, АП. Серед позасуглобових виявів подагри найхарактернішими є підшкірні подагричні щільні вузли (тофуси) в ділянці вушних раковин, суглобів (ліктьові, дрібні суглоби кистей, сухожилля тилу кисті, сухожилля п'яток). Виявлення тофусів при незрозумілих суглобових синдромах є орієнтиром для включення ПДА в коло діагностичного пошуку і проведення відповідного обстеження. Разом з тофусами маркерами подагри можуть бути сечокислий (уратний) діатез, інтерстиціальний нефрит з поступовим розвитком ниркової недостатності, артеріальна гіпертензія. Рентгенологічні зміни в суглобах (звуження суглобової щілини, ерозії, округлі кісткові дефекти в епіфізах у вигляді «пробійників») виявляються лише через декілька років від початку захворювання [2, 9, 12].

Інститут ревматології РАМН (1985) для встановлення діагнозу подагричного артрити рекомендує такі *діагностичні критерії* [12]:

- |   |   |
|---|---|
| 1. Наявність в анамнезі або спостереження не менше 2 атак та набряків і/або почервоніння та сильного болю в суглобі кінцівок з ремісією через 1–2 тиж | 2 |
| 2. Гострий артрит плеснефалангового суглоба великого пальця стопи в анамнезі або статусі (характер атаки описано в пункті 1)                          | 4 |
| 3. Тофуси   | 4 |
| 4. Підвищення рівня сечової кислоти у сироватці крові (у чоловіків $\geq 0,42$ ммоль/л (7 мг%), у жінок $\geq 0,36$ ммоль/л (6 мг%))                  | 3 |
| 5. Сечокам'яна хвороба  | 1 |
| 6. Сиптом «пробійника» або великі кисти на рентгенограмі  | 2 |
- Діагноз достовірний у разі 8 і більше балів, імовірний — 5–7 балів, відсутній — 4 і менше балів.

Під час діагностичного пошуку не слід забувати про **пірофосфатну артропатію** (псевдоподагру), яка характеризується множинним звапнінням суглобового хряща і навколосуглобових тканин внаслідок відкладення в них мікрокристалів пірофосфату кальцію. Захворювання виявляється гострими атаками артрити, які нагадують подагричні, або розвитком хронічної артропатії. Хронічна пірофосфатна артропатія найчастіше пошкоджує колінні суглоби, проте можуть залучатися променево-зап'ясткові, п'ястково-фалангові, плечові, ліктьові, хребет. Клінічно виявляється тривалим болем, невираженим набряком і дефігурацією суглобів. За характером перебігу нагадує остеоартроз. Діагностика пірофосфатної артропатії ґрунтується на виявленні кальцифікації суглобового хряща на рентгенограмах і мікрокристалів пірофосфату кальцію в синовіальній рідині або синовіальній оболонці [12].

Заключним етапом диференційно-діагностичного пошуку АП є опис рентгенологічних особливостей кісткової патології (рис. 2–4),

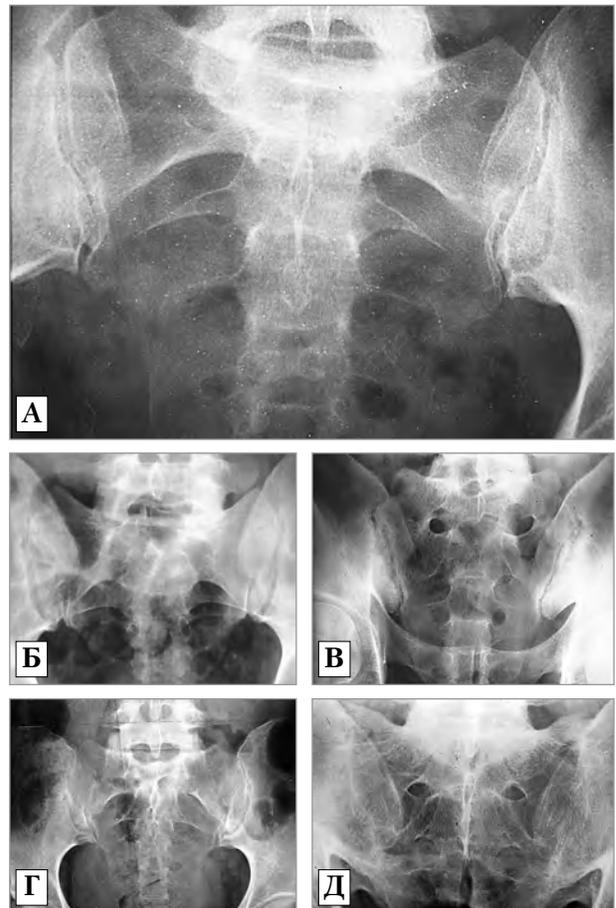


Рис. 2. Рентгенологічні ознаки сакроілеїту при АП: норма (А); стадія I — нечіткість суглобової щілини, слабо виражений остеопороз (Б); стадія II — звуження або розширення суглобової щілини, остеосклероз, ерозії (В); стадія III — те саме + частковий анкілоз (Г); стадія IV — повний анкілоз (Д)

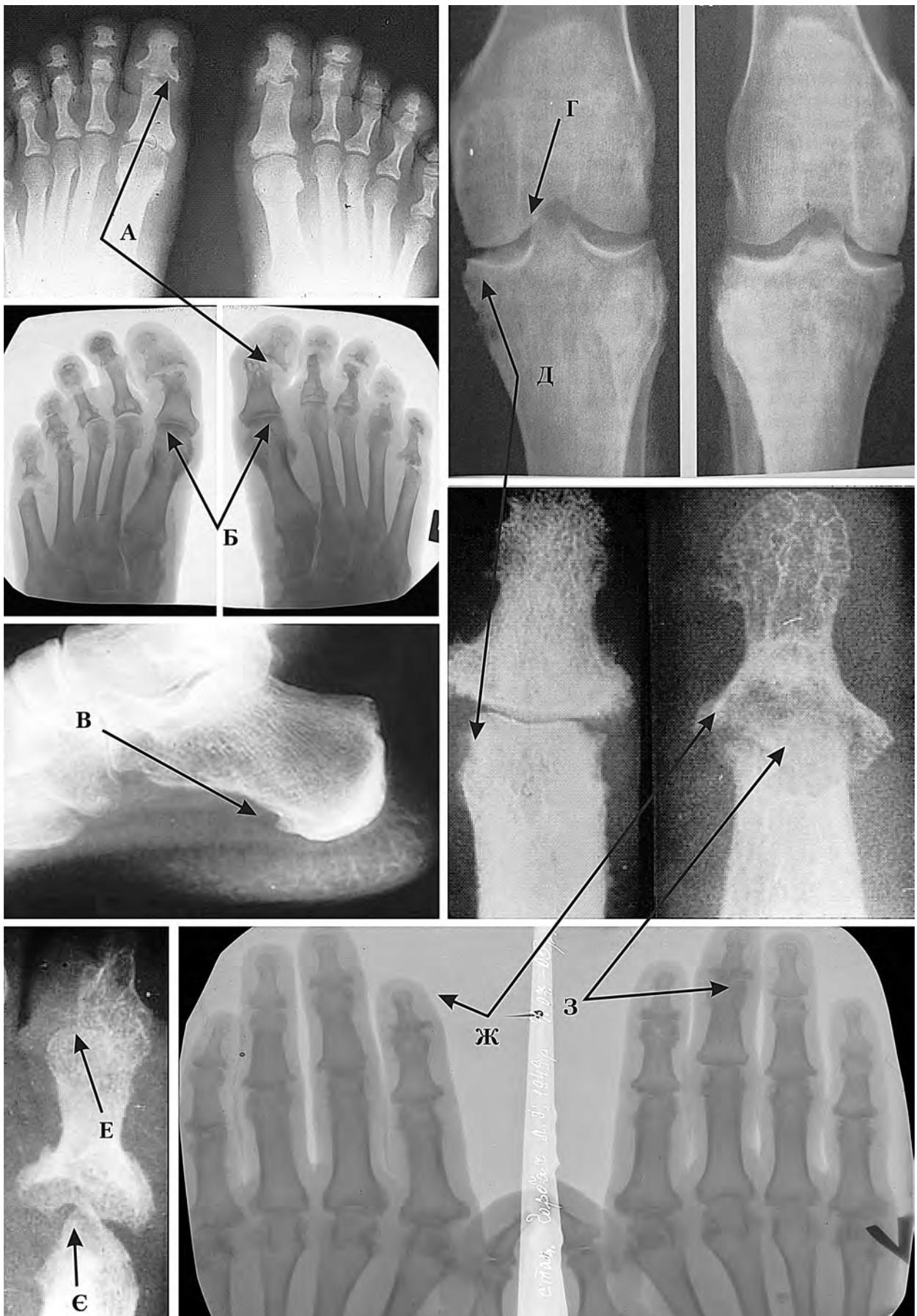
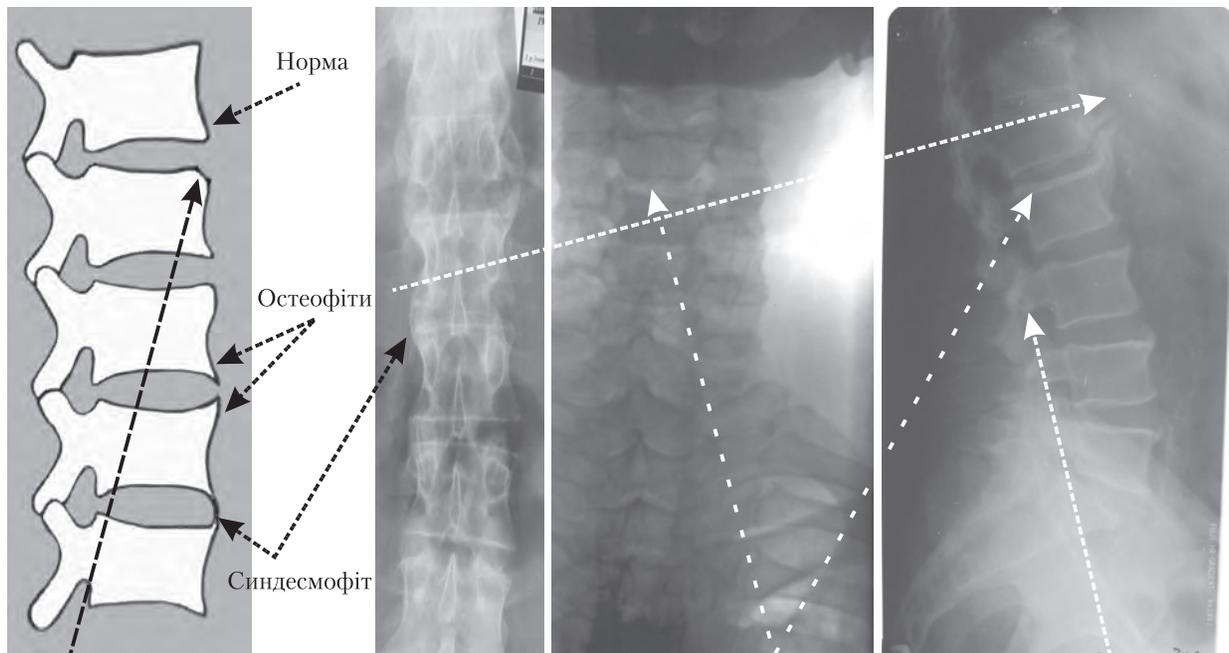


Рис. 3. Типові Rhg-зміни деформуючого ПсА периферичних суглобів: підвивихи (з різноосьовими зміщеннями кісток; А); анкілоз (Б); п'ятова шпора (остеофіт; В); звуження суглобової щілини (Г); ерозії (Д); остеоліз (Е); симптом «олівець у чашці» (Є); гіперостоз (Ж); деформація суглобових поверхонь (З)



Ерозія переднього верхнього кута тіла хребця (Rtg-синдром «сяючого кута») з подальшою його квадратизацією

Кальцифікація міжхребцевих дисків (внаслідок спондилодисциту)

Паравертебральні осифікації

Рис. 4. Деформуючий псоріатичний артрит: аксіальна форма (спондиліт)

для якого специфічним слід вважати: асиметричність пошкоджень, променевий тип артриту суглобів кистей, слабку вираженість субхондрального остеопорозу і поєднання остеолізу з остеосклерозом, кінцеве звуження дистальних епіфізів фаланг пальців, осифікація періосту діафізів, анкілоз дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів одного і того ж пальця, дуговідросткових суглобів шийних хребців, мозаїчний характер запалення суглобів і осифікації зв'язок. Синдесмофіти при АП грубі, асиметричні й нерідко поєднуються з паравертебральними осифікатами [5, 13, 18]. Отже, при АП спостерігається переважання остеодеструктивного

(остеоліз, анкілоз) та остеопроліферативного (гіперостоз, періостит) патологічного процесів над остеопорозом. Слід зазначити, що визначений за допомогою МРТ остит при АП є провісником наступного рентгенологічного ураження суглоба з подальшим його анкілозуванням [23].

### Висновки

Систематизовані клініко-діагностичні критерії АП та пов'язаний з ними пошуковий алгоритм діагностики суглобового синдрому при ПХ є важливими в роботі дерматологів для встановлення диференційного діагнозу АП, призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

### Список літератури

1. Агабабова 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. Бадокин В.В. Псориазический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности. Избр. лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука.— М.: Медицина, 2001.— С. 82—90.
3. Бадокин В.В. Суставной синдром при псориазе // *Тер. арх.*— 1993.— № 7.— С. 81—84.
4. Беляев Г.М., Рижко П.П. Псориаз, псориазическая артропатия.— 3-е изд., доп.— М.: МедПресс-информ, 2005.— С. 123—125.
5. Бурынов О.А., Коляденко В.Г., Кваша В.П. Рентгенологична семіотика псоріатичного артриту // *УЖДВК.*— 2003.— № 2.— С. 28—31.
6. Вакіряк Н.П. Діагностика змін стану кісткової тканини у хворих на псоріатичну артропатію // *Журн. дерматовенерол. і косметол. ім. М.О. Горсуєва.*— 2007.— № 1—2 (14).— С. 60—68.
7. Годзенко А.А. Особенности клиники и течения сочетанных форм серонегативных спондилоартритов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1997.— 19 с.
8. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза // *Дерматол. та венерол.*— 2002.— № 2 (16).— С. 3—10.
9. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова.— М.: Гэотар-Медиа, 2005.— 288 с.
10. Мордовцев В.Н. Псориаз. Кожные и венерические болезни: Рук-во для врач. В 4 томах. Т. 2 / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М.: Медицина.— 1995.— С. 185—209, 211—212.
11. Надашкевич О.Н. Матеріали науково-практичної конференції «Підходи до діагностики ПсА».— Львів, 2009.
12. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / За ред. проф. В.М. Коваленка, проф. Н.М. Шуби.— 2004.— 156 с.

13. Семиряд Ю. В., Радионов В. Г. Диагностика и терапия остеодеструктивных изменений у больных артропатическим псориазом // УЖДВК.— 2005.— № 1.— С. 11—15.
14. Сизон О.О., Степаненко В.І. Патогенетично обґрунтована класифікація артропатичного псориазу // УЖДВК.— № 4 (35).— 2009.— С. 26—35.
15. Скрипниченко С.В., Булавина В.П., Білоус А.В. Особливості етіології, перебігу та лікування псориазичного артрити // Медицинские аспекты здоровья женщины.— К., 2008.— № 4 (13).— С. 82—85.
16. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Руководство. Т. 2.— М.: Медицина.— 2005.— 544 с.
17. Терлецкий О.В. Псориаз. Дифференциальная диагностика «псориазоподобных» редких дерматозов. Терапия. Медицинский атлас.— СПб: ДЕАН, 2007.— 512 с.
18. Шебашова Н. В. Диагностика и терапия костной патологии у больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол.— 2001.— № 4.— С. 21.
19. 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.— Vol. 58.— P. 3413—3418.
20. Benjamin M., Toumi H., Suzuki D. et al. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders // Arthritis Rheum.— 2007.— Vol. 56.— P. 224—233.
21. 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.— 61 (suppl. 3).
22. Egerer K., Bang H., Luthke K. et al. A new potential marker for the diagnosis and prognosis of the rheumatoid arthritis — anti-MCV (anti-Mutated-Citrullinated Vimentin) // Z. Rheumatol.— 2005.— Vol. 64.— P. 8—9.
23. Eshed I., Bollow M., Mc. Gonagle D.G. et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton, in Spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis.— 2007.— Vol. 66.— P. 1553—1559.
24. Guero S., Guichard S., Fraitag S.R. Ligamentary structure of the base of the nail // Surg. Radic. Anat.— 1994.— Vol. 16.— P. 47—52.
25. Helliwell P.S., Taylor W.J. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64 (suppl. 2).— P. 3—8.
26. Mc Gonagle D., Tan A.L., Beniamih M. The nail as a musculoskeletal appendage implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis // Dermatol.— 2009.— Vol. 218.— P. 97—102.
27. 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.— Vol. 33.— P. 552—557.
28. Tan A.L., Mc. Gonagle D. Imaging of seronegative spondyloarthritis // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.— 2006.— Vol. 22.— P. 1045—1059.
29. 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.— Vol. 61.— P. 233—239.
30. Willkens R.F., Amett F.C., Bitter T. et al. Reiter's syndrome: evaluation of preliminary criteria for definite disease // Arthritis. Rheum.— 1981.— Vol. 24.— P. 844—849.
31. Wright V. Psoriasis and arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 1956.— Vol. 15.— Vol. 348.— P. 350.

О.О. Сизон, В.І. Степаненко

## Артропатический псориаз: проблемные вопросы диагностики и дифференциации Часть 2

В статье представлены некоторые данные литературы об этиопатогенезе артропатического псориаза. На основе клинико-диагностических критериев суставного синдрома при псориазической болезни разработан алгоритм диагностики АП как вспомогательной составляющей постановки унифицированного диагноза, дифференциальной диагностики, назначения необходимой терапии.

О.О. Syzon, V.I. Stepanenko

## Articular syndrom in psoriatic disease: the problem questions of diagnostics and differential diagnostic Part 2

The article covers some literature data about the etiopathogenesis of arthropaic psoriasis. On the base of the clinical and diagnostic criteria of articular syndrome in psoriatic disease developed the algorithm of diagnostics PA as the auxiliary compound for unified diagnosis, differentiated diagnostics, required treatment prescription.



Ю.В. Андрашко<sup>1</sup>, І.Й. Шаркань<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет

<sup>2</sup>Клініка «Асклепій», Ужгород

## Сучасний погляд на місце кератолітика в комплексному лікуванні псоріазу

### Ключові слова

Псоріаз, кератолітик, фототерапія, лікування.

Псоріаз — це хронічне захворювання з явищами гіперпроліферації епідермісу і запальними реакціями в епідермісі та дермі. При псоріазі на першому місці стоять такі епідермальні зміни, як акантоз та гіперкератоз. Запалення, що лежить в основі псоріатичного ураження, характеризуються вивільненням цитокінів. Така клінічна особливість псоріазу, як лущення, асоційована з гіперкератозом, свербіжем, запаленням та сухістю рогового шару [7].

Внаслідок, очевидно, генетично детермінованої патологічної проліферативної активності кератиноцитів та метаболічних зрушень відбуваються структурні та функціональні зміни епідермісу, особливо рогового шару. На клітинному рівні це характеризується прискороною реорганізацією кератиноцитів та скороченим клітинним циклом, крім того, змінюється процес десквамації. При цьому клітинно-біологічна ціль диференціювання не досягається або здійснюється неповністю, внаслідок чого формуються неповноцінні кератиноцити. В результаті клітини, які утворюють верхній шар, не встигають відмирати і відлущуватися, а нові кератиноцити наставляються товстими наростами гіперкератозу [7].

Роговий шар у нормі виконує захисну функцію шкіри та відіграє важливу роль у запобіганні пересиханню шкіри. Шляхом формування двошарової структури комплексом ліпідів, синтезованих кератиноцитами, утворюється морфологічний еквівалент бар'єрної функції шкіри. При псоріазі внаслідок неповного структурного зчеплення незрілих корнеоцитів крихка рогова оболонка та нефізіологічна внутрішньоклітинна субстанція зумовлюють зміни бар'єрної функції

рогового шару [3]. Створений проліферативний гіперкератоз лише умовно або недостатньо відповідає вимогам шкірного бар'єра. Порушення бар'єрної функції, яке виявляється у хворих на псоріаз як на ураженій, так і на видимо здоровій шкірі, розглядають як одну з головних причин схильності до розвитку псоріатичних висипань у відповідь на зовнішні тригери. При вираженому лущенні та свербіжі хворі часто мимоволі здирають лусочки та розчухують шкіру, що приносить миттєве полегшення, травмуючи шкіру, інколи до крові. Це призводить до повторних механічних пошкоджень, підтримує та посилює запалення при псоріазі, сповільнює загоєння та, більше того, може погіршити стан, провокуючи ізоморфну реакцію (феномен Кебнера).

Оцінюючи методи лікування псоріазу, можна зауважити, що на сьогодні існують лише методи контролю хвороби та супресивна терапія [12]. Доступні методи зводяться до мінімізації розвитку шкірних уражень та асоційованих з ними симптомів [14]. Метою будь-якого лікування має бути зменшення або ремісія запалення, лущення, свербіжу та сухості шкіри.

Псоріаз потребує тривалого, стабілізованого і стадійно скоригованого лікування. В основі лікування повинна бути сформована цілісна терапевтична концепція, з індивідуалізованим підходом до кожного клінічного випадку, що передбачатиме базисний догляд за шкірою, посимптомне лікування та підготовку шкіри до наступних методів терапії. Обов'язковим є урахування потенціальної дії, антагоністичного впливу та перетину побічних ефектів деяких препаратів і методів.

Золотим стандартом лікування псоріазу на сьогодні є фототерапія. Світлолікування, або фо-

тотерапія, — це використання неіонізуючого випромінювання з лікувальною метою. Найефективнішим та з максимальним профілем безпеки на сучасному етапі є ультрафіолет Б (УФБ) вузькоспектральний з довжиною хвилі 311 нм.

#### Механізм дії УФБ

- Антипроліферативна дія, за рахунок взаємодії з ДНК кератиноцитів, зниження їхнього синтезу та індукування апоптозу
- Імуномодулювальна дія, яка полягає в пригніченні активації Т-клітин та має прямий вплив на клітини Лангерганса
- Вплив на патологічний ангиогенез
- Активація системи перекисного окиснення ліпідів.

Відомо, що УФ-опромінення супроводжується посиленням процесів перекисного радикального окиснення ліпідів в організмі, що своєю чергою призводить до блокади молекулярного патогенезу псоріазу. Стимуляцією окисних процесів у шкірі можна пояснити виявлений терапевтичний ефект [3].

Для успішної фототерапії при псоріазі дуже важливою є правильна підготовка пацієнта до кожної процедури та адекватний догляд за шкірою (базисна терапія емолянтами) протягом усього періоду лікування. Базисна терапія є обов'язковим компонентом концепції ведення хворих на псоріаз. Її терапевтична ефективність виявляється насамперед дією на фізико-хімічні характеристики окремих складових шкіри, особливо рогового шару та незроговілого епідермісу. Ключовим методом базисної терапії є застосування ліпофільних основ, кератопластичних та протисвербжних добавок [1]. Гіперкератоз та сріблясто-біле лущення на поверхні псоріатичних бляшок для УФБ є бар'єром, який або в недостатній кількості, або повністю не пропускає ультрафіолетових променів до ураженої ділянки (інфільтрації, еритеми). Внаслідок цього знижується терапевтичний ефект на власне псоріатичні ураження, а дозу опромінення отримує видимо здорова шкіра, що є абсолютно зайвим. Це нерідко компрометує фототерапію як ефективний метод лікування, знижує комплаєнс пацієнта, тобто прихильність до виконання лікарських призначень.

Отже, без правильної підготовки шкіри до подальших терапевтичних методів курс лікування буде неповним, а його ефективність значно знизиться. При бляшкоподібному псоріазі, де бар'єрним компонентом до багатьох методів лікування є виражений гіперкератоз, невід'ємною стартовою терапією мають бути кератолітики. Вибір препарату в кожному індивідуальному випадку залежить від анатомічної ділянки ура-

ження, уподобань пацієнта, вартості лікарських засобів, імовірності й тривалості ремісії, можливих побічних ефектів [7].

Для цієї мети добре підходить саліцилова кислота, яка володіє і протизапальною, антибактеріальною дією та окиснює середовище [4]. Своє застосування знайшла також сечовина, якій приписується антипроліферативний ефект, протеолітична та протисвербжна дія.

З початку ХХ сторіччя саліцилова кислота відома своєю властивістю чинити специфічний ефект на роговий шар. Цю речовину широко використовують як кератолітичний компонент для лікування гіперкератотичних дерматозів, до яких належить і псоріаз [8]. Найчастіше її використовують у концентраціях від 0,5 до 60 % практично з будь-якою основою. Відомі кілька механізмів дії топічної саліцилової кислоти: вплив на міжклітинні зв'язки корнеоцитів, десквамація корнеоцитів, гідратація рогового шару, набряк корнеоцитів на пом'якшення рогового шару [8]. Використання саліцилової кислоти є найдоцільнішим у випадках сильного лущення, товстих псоріатичних бляшках та долонно-стопного псоріазу. Це найефективніша із відомих на сьогодні кератолітичних сполук. Ще в 1929 році були повідомлення про різні властивості проникнення саліцилової кислоти залежно від основи препаратів [11].

На першому плані базової терапії — застосування відповідних основ препаратів для зовнішньої терапії [1]. Діюча концентрація залежить не лише від початкової концентрації, а й від основи і типу мазі. Саліцилова кислота помірно швидко проникає у верхні шари шкіри та поступово всмоктується залежно від основи мазі та інших чинників, наприклад, стану шкіри, локалізації або оклюзії. Показники рівня сироватки зазвичай коливаються в межах нижче від 50 мкг/мл. Метаболізація відбувається шляхом кон'югації. Саліцилова кислота виводиться головним чином нирками, період напіввиведення становить 2–3 год. У пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю період напіввиведення саліцилової кислоти або її метаболітів може бути довший.

Широко визнані та вивчаються зволожувальні властивості сечовини при сухості та лущенні шкіри. Відомі властивості сечовини — протеолітична, кератолітична, зволожувальна, провідникова, протисвербжна [10]. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* вказано дані про зниження індексу синтезу ДНК зі стоншенням епідермісу та зменшенням кількості епідермальних клітин [15]. Результатом дії сечовини на функцію епідермісу є стоншення (майже 20 %) [16]. Було зареєстровано зниження синтезу ДНК клітин базального

шару (майже 45 %) і пролонгацію загального часу постмітотичного циклу епідермальних клітин [6]. Згідно з нещодавніми даними, за рахунок топічного застосування високих концентрацій сечовини може бути підвищений біосинтез ліпідів [9]. Сечовина є природним гідративним фактором для рогового шару епідермісу та впливає на зв'язування води з інтрацелюлярними протеїнами. Кератин сечовина не розчиняє, але пом'якшує (або мацерує), проникає глибоко у зроговілий шар шкіри та у незначній кількості — в епідерміс і дерму. В концентрації 10 %, сечовина не знижує епідермальній бар'єрної функції. Сечовина чинить не лише кератолітичну, кератопластичну, протизапальну дію, а і бактеріостатичну — на *Staphylococcus aureus* [2]. Також доведено підвищення кератолітичної ефективності саліцилової кислоти при додаванні 10 % сечовини [5].

#### Головні вимоги до кератолітика

- Швидкий ефект, від якого залежить тривалість усього курсу терапії, та лояльність пацієнта в дотриманні режиму лікування
- Добра переносність, що особливо важливо для пацієнтів з хронічними шкірними захворюваннями
- Зручність у застосуванні — має легко змиватися, особливо в разі застосування на волосистій частині голови
- Мінімальна підшкірна абсорбція — для унеможливлення системної дії компонентів.

Поява на ринку нового комбінованого препарату «Керасал», що поєднує як діючі речовини два потужних кератолітики — 5 % саліцилову кислоту та 10 % сечовину, які мають взаємопотенціювальний ефект, відкриває нові можливості терапії кератозу як симптому багатьох дерматозів. Оптимальна основа мазі, що об'єднує абсолютно різні за фізико-хімічною природою речовини (гідро- і ліпофільну), додатково прискорює вивільнення активних компонентів, поліпшує проникнення їх та розподіл, пом'якшує суху ксерозну шкіру. Підвищується зволоження епідермісу — жирна основа та 10 % сечовина затримує саліцилову кислоту в епідермісі та забезпечує цілеспрямовану кератолітичну дію саліцилової кислоти в місці формування кератозу. Завдяки цьому практично немає підшкірної абсорбції, що знижує ймовірність побічної системної дії саліцилової кислоти. А це означає, що пацієнти з хронічними дерматозами можуть використовувати «Керасал» часто або стільки, скільки потребує лікування. Мазь «Керасал» легко змивається водою без додавання мила та інших детергентів. Застосування комбінації цих речовин дає змогу зменшувати дози, внаслідок чого знижується ри-

зик побічної дії саліцилової кислоти і водночас підвищується кератолітичний ефект. Препарат дозволено до використання з 2-річного віку.

Мета роботи — оцінити терапевтичну ефективність фототерапії УФБ із застосуванням різних кератолітиків на підготовчому етапі, в лікуванні бляшкоподібного псоріазу.

#### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 37 пацієнтів з бляшкоподібним псоріазом, серед яких 22 чоловіків та 15 жінок віком від 18 до 54 років. Тяжкість псоріатичної хвороби оцінювали за допомогою індексу PASI, що становив від 9,2 до 28,5, в середньому — 17,8. У всіх обстежених був різко виражений гіперкератоз на поверхні псоріатичних бляшок, який відображався в параметрі індексу PASI такою клінічною ознакою як лущення і становив  $\geq 3$ . Усім хворим проведено загальне клінічне та лабораторне обстеження з виключенням протипоказань до запропонованих методів лікування.

Пацієнтів лікували методом фототерапії УФБ 311 нм на апараті Daavlin (США). Процедури проводили тричі на тиждень, період лікування підбирали індивідуально. Всіх пацієнтів було розділено на три групи залежно від кератолітика, який використовували на підготовчому етапі та, за потреби, в період проведення фототерапевтичних процедур. Середній показник PASI мав майже однакове значення у трьох групах. Кератолітиком для першої групи був крем на основі 10 % сечовини, для другої — мазь із 5 % саліциловою кислотою. В третій групі в ролі стартової терапії була призначена мазь «Керасал», що поєднує два потужних кератолітики 10 % сечовину та 5 % саліцилову кислоту, яка має і гідро-, і ліпофільні властивості основи. В кожній групі кератолітик наносили двічі на добу (зранку та ввечері). В дні фототерапії кератолітик наносили лише на ніч, а зранку змивали, оскільки залишки компонентів препаратів на шкірі можуть знижувати ефективність фототерапії. Важливо пояснити пацієнтові, з якою метою йому потрібно наносити кератолітичний препарат. Тоді хворий і сам зможе визначати бляшки, які ще підлягають кератолітичній терапії та ті, які вже є без гіперкератозу і повністю готові до наступного методу лікування.

#### Результати та обговорення

Оцінювали результати за динамікою PASI. Редукцію PASI більше ніж 50 % (PASI 50) розцінювали як достатній терапевтичний ефект, а зменшення PASI понад 75 % (PASI 75) — як виражений клінічний ефект.



Рисунок. Пацієнтка К., 44 роки до (А; PASI = 27,4) та після (Б; PASI = 2,1) комплексного лікування препаратом «Керасал» та фототерапії УФБ 311 нм

Достатньої ефективності лікування досягнуто в усіх групах пацієнтів. Але динаміка регресування псоріатичного процесу була найбільша в III групі та дещо нижчою в перших двох (таблиця). У одного пацієнта з I групи не досягнуто PASI 75 до 20 процедур фототерапії. Динаміка зниження PASI значною мірою залежала від показника лущення, оскільки він у всіх трьох групах був від самого початку високим.

Середня кількість процедур для досягнення PASI 50 становила: у I групі – 19, у II – 17, для III групи – 14 процедур фототерапії.

Отже, терміни лікування були найкоротшими у III групі, де як кератолітик застосовували препарат «Керасал».

Слід зауважити, що кератолітичний ефект спостерігався у пацієнтів усіх груп. Однак у групі, де було призначено крем із 10 % сечовиною, відлущування на поверхні бляшок було недостатнім або малоефективним, тому підготовчий період затягувався, що подовжувало терміни лікування. У групі, де використовували мазь на основі 5 % саліцилової кислоти, кератолітичний ефект був достатнім, але через важку жирну основу хворі відчували незручності: неприйнятність з косметичного боку, погане змивання зі шкіри, неможливість застосування на волосистій частині голови. Найліпший ефект кератолітика спостерігався у групі, де використовували мазь «Керасал», до того ж пацієнти не мали незручностей у застосуванні препарату. Вже після першого нанесення мазі був виражений кератолі-

Таблиця. Регресування PASI після 20 процедур фототерапії

Група	PASI 50	PASI 75
I (n = 12)	4 (33,3 %)	6 (58,3 %)
II (n = 12)	4 (33,3 %)	7 (66,6 %)
III (n = 13)	4 (30,8 %)	9 (69,2 %)

тичний ефект. За рахунок поєднання двох кератолітиків ефект відлущування відбувався значно швидше, а за рахунок особливостей основи мазь легко змивалася та була зручною у використанні навіть на волосистій частині голови. В цій групі скоротилися терміни лікування та кількості процедур фототерапії.

«Керасал» задовольняє потребу в швидкому та потужному усуненні кератозу. Хоча лікування гіперкератозу, як симптому, при багатьох дерматологічних станах найчастіше не може бути обмежене лише монотерапією кератолітиком, однак він є тією початковою ланкою терапії, без якої подальше лікування втрачає ефективність щонайменше удвічі.

### Висновки

Таким чином, мазь «Керасал» повністю виправдовує своє місце в комплексному лікуванні хворих на псоріаз. Вважаємо за доцільне використання цього препарату на ініціальному етапі лікування, що є запорукою ефективної фототерапії псоріазу.

## Список літератури

1. Вольраб Й. Базовая терапия вульгарного псориаза // Дерматолог.— 2010.— № 1.— С. 57–61.
2. Галнікіна С.О. Нові можливості використання вітчизняних препаратів зовнішнього застосування у дерматокосметології // Мистецтво лікування.— 2006.— № 9.— С. 22–24.
3. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечению псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 3.— С. 49–52.
4. Fetil E., Ozka S., Soyak M.C. et al. Effects of topical petrolatum and salicylic acid on the erythemogenicity of UVB // Eur. J. Dermatol.— 2002.— N 12.— P. 154–156.
5. Gabard B., Bieli E. Salicylic acid and urea-possible modification of the keratolytic effect of salicylic acid by urea // Hautarzt.— 1989.— N 40.— P. 71–73.
6. Hagemann I., Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis // Acta Dermato-Venereologica.— 1996.— N 76.— P. 353–356.
7. Joachim W. Fluhr. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis // Clin. Dermatol.— 2008.— N 26.— P. 380–386.
8. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis // Int. J. Dermatol.— 1999.— N 38.— P. 16–24.
9. Loden M. Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin // Archives for dermatological research.— 1996.— N 288.— P. 103–107.
10. Muller K.H., Pflugshaupt C. Urea in dermatology // I. Hautarzt.— 1989.— N 40.— S. 1–12.
11. Nook TH. In vivo measurement of the keratolytic effect of salicylic acid in three ointment formulations // Br. J. Dermatol.— 1987.— N 117.— P. 243–245.
12. Philipp S., Wolk K., Kreutzer S. et al. The evaluation of psoriasis therapy with biologics leads to a revision of the current view of the pathogenesis of this disorder // Exp. Opin. Therapeut. Targets.— 2006.— N 10.— P. 817–831.
13. Schopf E., Mueller J.M., Ostermann T. Value of adjuvant basic therapy in chronic recurrent skin diseases. Neurodermatitis atopica/psoriasis vulgaris // Hautarzt.— 1995.— N 46.— S. 451–454.
14. Witman P.M. Topical therapies for localized psoriasis // Mayo Clinic Proceedings.— 2001.— N 76.— P. 943–949.
15. Wohlrab W., Schiemann S. Investigations on the mechanism of the activity of urea upon the epidermis (author's transl) // Arch. Dermatol. Res.— 1976.— N 255.— P. 23–30.
16. Wohlrab W. Harnstoff-ein bewahrter Wirkstoff in der Dermatologie und Kosmetik // PZ.— 1992.— 33.— P. 9–15.

Ю.В. Андрашко, И.И. Шаркань

## Современный взгляд на место кератолитика в комплексном лечении псориаза

В статье приведены результаты комплексного лечения больных псориазом методом узкоспектральной УФБ-фототерапии и сведения о выборе оптимального кератолитика на подготовительном этапе.

Yu.V. Andrashko, I.Y. Sharkan

## Keratolytik's place in psoriasis treatment today

Data about the results of complex psoriasis treatment with narrow band UVB phototherapy and choosing an optimal keratolytic at preparing stage presented in the article.



Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования

## Рациональный выбор средств наружной терапии осложненных дерматозов

### Ключевые слова

Дерматозы, осложненные бактериальной и/или грибковой инфекцией, комбинированные наружные средства, «Имакорт» крем, эффективность, безопасность.

Одной из многочисленных функций кожи является противостояние множеству патогенных микроорганизмов с целью защиты организма от их проникновения и развития патологического процесса. В формировании барьерной и защитной функций кожи важнейшее значение придается структурной целостности рогового слоя эпидермиса, а также иммунным и биохимическим факторам защиты (кожноассоциированная лимфоидная ткань, внутриэпидермальная фагоцитарная система) [2, 9]. Большую роль в сохранении целостности рогового слоя играет водно-липидная мантия, которая регулирует испарение воды, поддерживает слабокислую реакцию на поверхности кожи, обладает бактерицидным и вирусостатическим действием, препятствует проникновению микроорганизмов, токсинов.

Вследствие постоянного контакта кожи с внешней средой на нее попадают чужеродные ей патогенные и условно-патогенные микробы. Чаще всего кожа становится местом обитания транзитных микроорганизмов, свободно находящихся на поверхности кожи или связанных с сальным секретом и другими жирами, имеющимися в составе загрязнений. Резидентная флора характеризуется относительно стабильной по численности и составу популяцией микроорганизмов [8, 10]. Свыше 99 % микрофлоры нормальной кожи представлено пропионовыми бактериями, стафилококками и дрожжеподобными грибами рода *Malassezia*. Большинство микроорганизмов, в том числе и патогенных, не проникает через неповрежденную кожу и погибает под воздействием бактерицидных свойств кожи.

Увеличение обсемененности того или иного участка кожи в результате повышения рН и уменьшения бактерицидных свойств может служить показателем снижения иммунологической реактивности макроорганизма.

Микроорганизмы, населяющие кожу, являются одним из триггерных факторов, запускающих каскад иммунных реакций при некоторых ассоциированных с ними дерматозах — атопическом дерматите (АД), микробной экземе, себорейном дерматите, акне [1, 13, 14, 20]. Так, микробный пейзаж у больных экземой существенно отличается от микробиоценоза кожи здоровых лиц не только качественно, но и количественно (встречается до 22 видов микроорганизмов) [8]. Изучение носительства *Malassezia* выявило значительно большее количество колоний у больных себорейным дерматитом, чем у клинически здоровых людей [14]. При определенных условиях (гиперфункция сальных желез и избыток кожного сала, наличие *M. globosa*, *M. sympodialis* в составе микрофлоры, врожденная повышенная чувствительность кожи к действию олеиновой кислоты, иммунодефицитное состояние) усиливаются липофильные свойства грибов, что сопровождается ростом их патогенности, воспалительной реакцией кожи. Об определенной роли и бактериальной микрофлоры свидетельствует более высокая частота обсемененности пораженных участков кожи больных себорейным дерматитом *S. capitis*, *Micrococcus spp.* и *Acinetobacter spp.* — так называемых случайных видов для микрофлоры кожи здоровых лиц. Указанные микроорганизмы активно продуцируют гистидиндекарбоксилазу и свободный гистамин, кото-

рый при взаимодействии с рецепторами в коже вызывает отек, покраснение, зуд [15].

Бактериальные, грибковые или смешанные инфекции, осложняющие течение воспалительных дерматозов, нередко создают значительные сложности в диагностике, носят тяжелый характер, склонны к рецидивированию и торпидны к проводимой этиотропной терапии. Вторичному инфицированию при воспалительных дерматозах способствуют нарушения и повреждения структуры рогового слоя и водно-липидной мантии эпидермиса, определяющие сухость или мацерацию кожи и, соответственно, более легкое проникновение инфекционных агентов в поврежденный эпидермис вследствие зуда, расчесов, сдвига рН на поверхности кожи в сторону алкалоза, изменения микробиоценоза кожи, а также нерациональное применение антибиотиков, кортикостероидов [3, 5, 21]. Патогенез осложненных форм дерматозов аллергического генеза тесно связан с состоянием иммунной системы организма, обуславливающей возможность инфицирования патогенной или активацию условно-патогенной микрофлоры кожи (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*, *M. furfur*).

Наиболее изучены механизмы развития микробактериальных осложнений АД, которые возникают у 25–34 % больных и способствуют длительному сохранению гиперемии, инфильтрации кожи, частым обострениям, неполной ремиссии заболевания, развитию септических процессов у детей раннего возраста [3, 5, 13, 17]. АД имеет благоприятные условия для развития осложненных форм, связанные с нарушением защитной функции кожного барьера для проникновения микроорганизмов вследствие расстройств процессов кератинизации, потери антибактериальных свойств кожи, обусловленной повышением значения рН, снижением уровня  $\beta$ -дефензина, кателицидина, секреторного иммуноглобулина А на поверхности кожи, изменения структуры водно-липидного слоя, количественного и качественного состава микробной флоры, снижения бактерицидной активности потовых и сальных желез, нарушения метаболических процессов в клетке, иммунологических расстройств организма (сдвиг в сторону Th<sub>2</sub>-иммунного ответа) [3, 16, 18].

Из бактериальных агентов важную роль в течении и развитии АД играет *S. aureus*, колонизация которым выявляется у 5 % здоровых лиц и 80–100 % больных АД (в 60 % случаев обнаружена ассоциация стафилококка и стрептококка). Продуктируемые *S. aureus* на поверхности кожи токсины (так называемые суперантигены)

имеют высокое сродство к рецептору CD23. Присоединяясь к нему на В-лимфоцитах, они стимулируют синтез IgE, вызывая гиперсенситизацию. Кроме того, продукты жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов вызывают активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, тем самым усиливают аллергические воспалительные реакции на коже [6, 18].

Доказано участие в патогенезе АД грибов рода *Candida* в качестве не только патогенных микроорганизмов, но и классических аллергенов, иницирующих иммунный ответ по IgE-зависимому типу аллергических реакций. Частота выявления сенситизации к *Candida* варьирует от 16 до 85 %. У взрослых IgE-антитела к *Candida* определяются чаще, особенно при тяжелых формах дерматоза. При этом отмечена прямая корреляция между уровнем IgE-антител к *C. albicans* и аллергенспецифических IgE-антител к *Malassezia* [12, 20]. При локализации высыпаний на коже лица и шеи специфические IgE-антитела к белкам *M. furfur* обнаруживаются в 100 % случаев [5, 17].

В структуре большинства кожных заболеваний (АД, экзема, псориаз, аллергический контактный дерматит) воспалительная реакция (изначально как защитная) может приобретать неуправляемый, интенсивный, распространенный характер и доставлять пациенту мучительные страдания. Необходимость подавления воспалительной реакции в подобных случаях требует назначения препаратов высокой противовоспалительной активности, какими являются топические глюкокортикостероиды (ГКС). Вместе с тем учитывая, что в патогенезе этих хронических дерматозов значительную роль в поддержании воспаления играют патогенные бактериальные и грибковые ассоциации, применение топических ГКС в чистом виде не всегда рационально. Более обоснованным, несомненно, будет использование ГКС в сочетании с антибактериальными и/или противогрибковыми средствами [4, 6, 7, 13]. Оправдано назначение комбинированных ГКС при инфекциях кожи бактериальной и грибковой этиологии (микоз стоп, кандидоз складок, импетиго), часто сопровождающихся острыми воспалительными явлениями, зудом, в связи с чем желателен противовоспалительный компонент в составе наружного средства [5, 11].

Комбинированные ГКС, обладающие противовоспалительной, антибактериальной и антимикотической активностью, могут одновременно воздействовать на все причинные факторы, вызывающие воспалительные изменения в коже, и активно их устранять. При выборе комбинированного топического ГКС необходимо учи-

тывать множество факторов, в том числе возраст больного, локализацию кожного процесса, предшествующую наружную терапию, длительность лечения, сопутствующие заболевания.

На фармацевтическом рынке Украины для наружной терапии осложненных вторичной бактериальной и/или грибковой инфекцией дерматозов представлены более 15 препаратов, содержащих ГКС разной степени активности и вспомогательные вещества — антибиотики или антисептики, противогрибковые вещества («Кортонитол», «Целестодерм В» с гирамицином, «Бетадерм», «Триакутан», «Травокорт»). Одним из новых комбинированных ГКС является крем «Имакорт» (Spirig Pharma Ltd., Швейцария). Препарат сочетает противовоспалительный, противозудный, противоаллергический и антиэкссудативный эффект преднизолона ацетата (0,5 %) — негалогенизированного ГКС, с широким антисептическим действием гексамидина диизетионата (0,25 %) и противогрибковым действием клотримазола (1 %).

Преднизолона ацетат — ГКС, относится по силе действия к 1-му классу согласно Европейской классификации. Гексамидина диизетионат — катионный антисептик группы диамидинов, действует бактерицидно, усиливает действие клотримазола, особенно против *Candida*. Обеспечивает высокоэффективное местное лечение первичных и вторичных микобактериальных инфекций кожи, активен в отношении не только грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pyogenes*, *Enterococcus faecium*), но и грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*). Антисептик имеет низкий уровень всасывания через неповрежденную кожу. Клотримазол оказывает антимикотическое действие за счет ингибции биосинтеза эргостерола клеточной мембраны грибов, активен в отношении дерматофитов — *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, дрожжей рода *Candida*, в частности *Candida albicans*, *Malassezia furfur*. Клотримазол оказывает также противомикробное действие относительно некоторых грамположительных бактерий, а также *Corynebacterium*. Таким образом, суммарная активность гексамидина диизетионата и клотримазола обеспечивают эффективность крема «Имакорт» в отношении всех патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Гидрофильная основа крема «Имакорт» — «масло в воде» (полиэтиленгликоли, легкое минеральное масло, диметикон, вода), полностью соответствует потребности терапии в острый период воспаления, поскольку допускает испаре-

ние влаги и, концентрируясь в верхних слоях эпидермиса, увеличивает продолжительность действия активных веществ в «точке приложения», что позволяет мягко купировать воспалительные процессы. Основа крема «масло в воде» способствует увлажнению и смягчению кожи, поддержанию ее водно-липидного баланса.

Крем «Имакорт» показан для лечения инфицированных дерматозов (атопический дерматит, экзема, аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит), бактериальных и грибковых инфекций кожи, сопровождающихся выраженным воспалением (особенно микозы стоп, кандидоз крупных складок, поверхностные ограниченные пиодермии). Препарат хорошо переносим, побочные действия могут проявляться местными реакциями, обусловленными преднизолоном, имидазолом или гексамидином (чувство жжения, эритема, зуд или сухость). Контактная сенсибилизация к гексамидину возникает очень редко.

«Имакорт» используют не более 2–3 недель. Если этиология инфекционного кожного процесса точно верифицирована, следует переходить на двухкомпонентные препараты, содержащие ГКС и либо антибиотик, либо антимикотик. Когда инфекционный процесс не сопровождается выраженным воспалением, наиболее оправдано назначение топических антибактериальных или фунгицидных препаратов.

В дерматологической практике в отдельных случаях бывает довольно сложно выбрать адекватные препараты. Так, применение мази «Гиоксизон» сопровождается желтоватым окрашиванием кожи и соприкасающегося с ней белья; наблюдаемая у некоторых больных неэффективность препарата, например, мази «Лоринден С», может быть обусловлена гиперчувствительностью к клиохинолу. Часть топических средств содержат ГКС и антибиотики слабой активности (тетрацилин), или к ним быстро развивается устойчивость (хлорамфеникол), другие могут вызывать контактную аллергию, так как в составе имеют неомидин. Многие комбинированные ГКС имеют жировую (гидрофобную) основу, их использование при экссудативных проявлениях дерматозов может ухудшить течение воспалительного процесса (нарушается перспирация и терморегуляция кожи, усиливается мокнутие).

Из трехкомпонентных ГКС наиболее широкое в дерматологической практике применяют «Тридерм», «Триакутан», «Кандерм БГ», «Пимафукорт» [5, 7]. Все препараты, кроме «Пимафукорта», содержат фторированные ГКС — бетаметазон или беклометазон, длительный прием которых неминуемо приводит к развитию побоч-

ных эффектов, а нередко и к тахифилаксии. У западного медицинского сообщества есть обоснованные сомнения в целесообразности и безопасности сильных ГКС при лечении инфицированных дерматозов [19]. Существует прямая зависимость между силой терапевтического действия ГКС и выраженностью его побочных эффектов. Соответственно угнетение иммунной системы кожи более выражено в результате применения фторированных ГКС. Наибольший риск использования высокоактивных ГКС существует при нанесении на участки тонкой и чувствительной кожи, а также в зонах естественной окклюзии (складки) из-за высокой вероятности развития атрофии кожи и системной абсорбции.

Во избежание выраженного побочного действия, рациональным является назначение более щадящего и безопасного препарата, в частности крема «Имакорт». Ценным его преимуществом является высокая безопасность благодаря содержанию «мягкого» ГКС преднизолона. Преднизолон можно также применять в начальный период терапии для быстрого купирования острой воспалительной реакции в чувствительных зонах кожи (лицо, шея, интертригинозные области, половые органы) и у пациентов любого возраста.

Лечение хронических дерматозов, осложненных вторичной пиодермией, топическими антибиотиками не всегда эффективно, что во многом обусловлено увеличением количества полирезистентных штаммов, расширением спектра их устойчивости. Входящий в состав крема «Имакорт» антисептик с широким спектром антибактериального действия исключает возможность развития резистентности к пиококкам даже при длительном использовании в отличие от аминогликозидных антибиотиков других комбинированных ГКС. Кроме этого, к гентамицину, натамицину устойчивы некоторые штаммы стрептококков, анаэробные бактерии. Антибактериальные и фунгицидные свойства клотримазола и гексамидина диизетионата в отношении дерматофитов, дрожжевых и дрожжеподобных грибов рода *Malassezia*, *Candida*, а также грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов определяют успех применения «Имакорта» у пациентов со смешанными бактериально-грибковыми инфекциями и в случаях, когда терапию назначают до идентификации возбудителя.

Наш опыт использования крема «Имакорт» у 32 больных в возрасте 2–54 лет с осложненным течением АД (13), аллергического контактного дерматита (3), микоза стоп (7), себорейным дерматитом (5), кандидозом кожи (4) свидетельствует о высокой эффективности препарата в качестве стартовой терапии при дерматозах.

Больных до лечения беспокоили зуд и жжение кожи, кожный процесс имел в большинстве случаев локализованный характер (кожа лица, крупные складки, стопы), был представлен очагами умеренно или значительно выраженной эритемы и отека, пустулами, гнойными и серозно-геморрагическими корками, папулезными элементами ярко-красного цвета на фоне лихенификации, сухости или других характерных для дерматозов проявлений. Клиническое улучшение, уменьшение значения индекса SCORAD при АД отражали положительную динамику со стороны как купирования проявлений вторичной инфекции кожи, так и разрешения основных проявлений дерматозов. Уже на второй-третий дни терапии в очагах поражения уменьшились зуд, эритема и отечность кожи, начали разрешаться пустулезные высыпания. На пятый-седьмой дни в очагах поражения значительно уменьшилась инфильтрация, гиперемия, разрешались папулезные элементы.

В дальнейшем после идентификации возбудителя (*S. aureus*, *Str. pyogenes*, *Epidermophyton*, *M. furfur*, *C. albicans*) наружная терапия продолжена у 9 (28,2 %) пациентов (из них 6 с АД, 2 — с микозом стоп и 1 — с кандидозом кожи) двухкомпонентными препаратами (ГКС и антибактериальное/или противогрибковое вещество), у 13 (40,6 %) больных — монокомпонентными средствами, содержащими антимикотик (5 пациентов с микозом стоп, 3 — с кандидозом, 2 — с себорейным дерматитом) или ГКС (3 больных с АД). Остальным 10 (31,2 %) пациентам (4 случая АД, 3 — контактного и 3 — себорейного дерматита) в связи с регрессом высыпаний терапию продолжили средствами лечебной косметики (липоили гидроросьон «Эксипиал»). Случаев отсутствия эффекта и ухудшения течения заболевания на фоне проводимой терапии не зарегистрировано. Важно отметить, что использование комбинированного препарата «Имакорт» позволило не назначать больным АД, контактным и себорейным дерматитом системную антибактериальную или антимикотическую терапию, что исключает риск развития возможных побочных эффектов.

### Вывод

Таким образом, применение комбинированных ГКС с дополнительным антимикробным действием расширяет спектр их терапевтического применения, позволяет использовать эти препараты как с целью купирования вторичного инфекционного процесса, так и регресса основного воспалительного дерматоза. Назначение одного лекарственного препарата, обладающего широким терапевтическим диапазоном, заменя-

ющего несколько средств, позволяет исключить полипрагмазию, избежать побочных действий и нежелательных взаимодействий между препаратами, уменьшить затраты и повысить комплаентность лечения. Так как большинство дерматозов не имеют единственной причины возникновения, а представляют сложное сочетание различных причинно-следственных механизмов, применение топических средств, одномоментно воздействующих на основные патогенетические механизмы развития процесса, приводит к разрыву патологических порочных кругов, способствуют более быстрому, эффективному и пролонгированному лечению очагов по-

ражения на коже. Одним из таких препаратов является крем «Имакорт», в котором активные ингредиенты и основа подобраны с учетом потребностей стартовой терапии, что позволяет быстро приступить к элиминации патогенной флоры, купировать острое и подострое воспаление, свести к минимуму риск развития побочных эффектов стероидной терапии. Сочетание клотримазола и гексамидина диизетионата делает «Имакорт» универсальным в терапии дерматозов, осложненных бактериальной, грибковой или смешанной инфекцией, а также в случаях, когда терапию назначают до идентификации возбудителя.

### Список литературы

1. Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И. и др. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактом способе посева // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2004.— № 6.— С. 4—5.
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // *Рос. мед. журн.*— 2004.— Т. 12, № 18.— С. 1082—1085.
3. Калужная Л.Д. Атопический дерматит. Современные вопросы диагностики и лечения // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.*— 2006.— № 1.— С. 19—22.
4. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении алергодерматозов // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2007.— № 1.— С. 31—34.
5. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Применение антибактериальных и противогрибковых средств в наружной терапии детей с атопическим дерматитом, различной степени тяжести, осложненным вторичной инфекцией // *Педиатр. фармакол.*— 2007.— № 4.— С. 40—44.
6. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Добрян З.Ф. Применение комбинированных глюкокортикостероидов в терапии вторичных инфекций кожи у соматически отягощенных больных // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2006.— № 4.— С. 54—55.
7. Кунгуров Н.В., Кеникефест Ю.В., Кохан М.М., Хосева Е.Н. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2005.— № 2.— С. 33—37.
8. Нобл У.К. Микробиология кожи человека.— М.: Медицина, 1986.
9. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей, интернов, студентов.— Харьков: Факт, 2007.— 792 с.
10. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского.— М.: Эотар-Мед, 2002.
11. Пашинян А.Г. Терапия микозов // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2009.— № 3.— С. 62—66.
12. Соколова Т.В., Квитинская Н.А., Мокроносова М.А. Сенсификация к липофильным дрожжам *Malassezia* spp. и дрожжеподобным грибам *Candida* spp. у больных с атопическим дерматитом // *Иммунол., аллергол., инфектол.*— 2009.— № 2.— С. 99—100.
13. Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Роль грибковой инфекции в развитии атопического дерматита и целесообразность противогрибковой терапии // *Рос. аллергол. журн.*— 2006.— № 5.— С. 4—13.
14. Фриго Н.В., Наволоцкая Т.И., Ротанов С.В. и др. Роль грибов рода *Malassezia* в патогенезе дерматозов // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2005.— № 6.— С. 7—21.
15. Хлебникова А.Н. К вопросу о лечении себорейного дерматита // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2009.— № 3.— С. 50—54.
16. 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.
17. Bayrou O., Pesquet C., Flahault A. et al. Head and neck atopic dermatitis and malassezia-furfur-specific IgE antibodies // *Dermatol.*— 2005.— Vol. 211, N 2.— P. 107—113.
18. Breuer K., Wittmann M., Kempe K. et al. Alpha-toxin is produced by skin colonizing *Staphylococcus aureus* and induces a T helper type 1 response in atopic dermatitis // *Clin. Exp. Allergy.*— 2005.— Vol. 35, N 8.— P. 1088—1095.
19. Greenberg H.L., Sbwayder T.A., Bieszek N., Fiveson D.P. Clotrimazole / betametason dipropionate: a review of costs and complications in the treatment of common cutaneous fungal infections // *Pediatr. Dermatol.*— 2002.— Vol. 19, N 1.— P. 78—81.
20. Kosonen J., Lintu P., Kortekangas O. et al. Immediate hypersensitivity to *Malassezia furfur* and *Candida* spp. Mannans in vivo and vitro // *Allergy.*— 2005.— 60, N 2.— P. 238—242.
21. 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.

Л.А. Болотна

## Рациональний вибір засобів зовнішньої терапії ускладнених дерматозів

Обґрунтовано застосування комбінованих засобів, які містять глюкокортикостероїди, антибактеріальні та/або протигрибкові речовини, у місцевому лікуванні ускладнених дерматозів (атопічний дерматит, себорейний дерматит), а також мікозів шкіри і поверхневої піодермії з вираженим запальним компонентом. Визначено принципи і засоби топічної терапії дерматозів, ускладнених вторинною інфекцією. Продемонстровано переваги крему «Імакорт» для стартового лікування ускладнених дерматозів, що дають змогу швидко елімінувати патогенні мікроорганізми, зменшити чи ліквідувати гостре і підгостре запалення з мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів стероїдної терапії.

L.A. Bolotnaya

## Rational choice of facilities of the topic therapy of complicated dermatosis

Using of the combined medicines that contain glucocorticoids, antibacterial and/or antifungal substances in the topical treatment of complicated dermatoses (atopic dermatitis, seborrheic dermatitis), and also skin micoses and superficial pyoderma with an inflammatory component is grounded. Advantages of the *Imacort* cream for starting therapy of complicated dermatosis are shown, allowing quickly elimination pathogenic microorganisms, reduce sharp and subsharp inflammation with the minimum risk of development of side effects of steroid therapy.



В.І. Степаненко<sup>1</sup>, О.Ю. Туркевич<sup>2</sup>,  
О.О. Сизон<sup>2</sup>, О.В. Горбенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

<sup>3</sup> ДУ «Інститут стратегічних досліджень МОЗ України», Київ

## Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини

### Ключові слова

Топічні глюкокортикостероїди, профіль безпеки, терапевтичний індекс, перкутанна абсорбція.

Топічні глюкокортикостероїди (ТГКС) — велика група лікарських засобів для місцевого застосування, які на сучасному етапі найчастіше призначаються в дерматологічній практиці. Це пояснюється багатогранним впливом цих лікарських засобів на патогенез низки дерматозів та вираженими протизапальним й імуносупресивним ефектами, а також широтою лікарських форм і дозувань та наявністю різних субстанцій. Наприклад, у Сполучених Штатах Америки ТГКС призначаються в середньому 14 мільйонів разів на рік, причому дерматологи виписують ці засоби у 3,9 разу частіше, ніж лікарі інших спеціальностей [1].

ТГКС мають доволі тривалу й цікаву історію застосування, відколи у 60-х роках ХХ століття у терапевтичній практиці було вперше здійснено нашкірну аплікацію гідрокортизону. Відтоді почалась «ера стероїдів» у дерматології, яка характеризувалася періодами загального захоплення цими засобами, а згодом — стероїдофобії. Нині, коли існує величезний арсенал ТГКС, їх лікарських форм та дозувань, перед лікарем-практиком постають непрості питання доцільності застосування того чи іншого засобу, коли потрібен зважений аналіз ефективності й безпечності такого застосування, особливо в дитячій практиці. Дати чіткі відповіді на ці запитання може аналіз науково-доказової інформації.

Останніх двадцять років особливо гостро стоїть питання порівняльної безпечності галогенізованих та негалогенізованих ТГКС. Галогенізація, тобто приєднання до молекули ТГКС атомів фтору або хлору в різних положеннях, була і за-

лишається провідним підходом у надтонкій органічній хімії, спрямованим на посилення фармакологічної активності молекули, її ліпофільності та метаболічної стабільності в шкірі [26, 34, 42, 67]. Галогенізовані ТГКС другого-третього покоління (триамцинолону ацетонід, флуоцинолон, флуметазону півалат, фторадренолон та інші) демонстрували достатню ефективність у лікуванні дерматозів, разом з тим, вони спричиняли значні місцеві та системні побічні ефекти. На жаль, саме ці лікарські засоби набули широкої популярності серед населення у зв'язку з безконтрольним використанням унаслідок вільного відпуску їх аптечними установами, самопризначень, ігнорування звернень до медичних працівників, зручності місцевих лікарських форм та цінової доступності. Таке захоплення ТГКС ранніх поколінь призвело до почастішання звернень до спеціалістів з типовими побічними ефектами місцевого характеру — фолікулітами, контактними дерматитами, атрофією шкіри, періоральним дерматитом, стероїдіндукованим акне тощо. Відомі випадки і системних побічних ефектів від тривалого застосування ТГКС — пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ГННС). Це і сформувало негативне ставлення спеціалістів до галогенізованих ТГКС і підштовхнуло їх до пошуку альтернатив з більш прийнятним профілем безпечності. Поряд з цим негалогенізовані ТГКС ранніх поколінь (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон) набули також широкого застосування, особливо в педіатричній практиці, але з огляду на зарахування цих засобів до слабких до профілю безпечності були менші вимоги.

Саме тому в літературі трапляється менше повідомлень про відчутні системні та побічні ефекти негалогенізованих ТГКС раних поколінь. Отже, на зміну «стероїдному буму» прийшла стероїдофобія.

Поява ТГКС останніх поколінь знаменувала розрив між фактом галогенізації та профілем безпечності цих лікарських засобів [1, 55, 59]. Були одержані високоактивні молекули ТГКС як галогенізовані, так і негалогенізовані, які засвідчили високу ефективність у лікуванні низки тяжких дерматозів, зокрема atopічного дерматиту, псоріазу, червоного плаского лишая, різних видів екзем, і водночас майже не спричиняли системних та місцевих побічних ефектів [1, 53, 54, 61]. У лікарів з'явилося набагато більше можливостей контролювати перебіг дерматозів та збільшувати їх безрецидивний період. Попри це, і сьогодні є певна упередженість серед фахівців щодо галогенізованих ТГКС і стереотипи відносно вищого профілю безпечності негалогенізованих ТГКС порівняно з галогенізованими. На жаль, факт галогенізації досі асоціюється з профілем безпечності ТГКС.

Мета роботи — провести аналіз профілю безпечності галогенізованих ТГКС, зокрема за умови наявності в молекулах атомів фтору та хлору, порівняно з негалогенізованими ТГКС на основі даних сучасної спеціальної літератури.

## Матеріали та методи

Проводився аналіз науково-доказової інформації в системах PubMed, ScienceDirect, AccessdataFDA та MedScape. До уваги були взяті результати метааналізу та систематичних оглядів, де проводилося порівняння фармакокінетичних, фармакодинамічних, фармацевтичних та клінічних параметрів двох та більше ТГКС. З огляду на невелику кількість порівняльних досліджень із залученням більше двох субстанцій ТГКС здійснювався аналіз експериментальних даних, досліджень «випадок-контроль» та експертних оцінок.

Досвід застосування ТГКС розпочався в 1952 році, коли місцево було застосовано кортизон. Це не виявило терапевтичних результатів, що стало поштовхом для розробки сполук, які б проявляли глюкокортикоїдну активність при аплікації на шкіру. Приєднання ОН-групи у положенні С11 унаслідок ферментації молекули кортизону призвело до утворення гідрокортизону — молекули ТГКС першого покоління (Sultzberger & Witten). У наступні роки проводилися численні дослідження в галузі надтонкої органічної хімії з індукції подвійних зв'язків, приєднання ефірів та залишків вищих жирних кислот, галогенізації та циклізації стероїдних молекул, результатом чого

стала поява на початку 1960-х років ТГКС другого та третього покоління — триамцинолону ацетоніду, флуметазону півалату, фторадренолону, бетаметазону валерату та флуоцинолону. Vickers та Tighe вперше застосували триамцинолону ацетонід для лікування псоріазу. В 1962 році для наочної оцінки активності ТГКС McKenzie та Stoughton запропонували аплікаційний тест на поблідіння (вазоконстрикцію) [48, 60]. Четверте покоління ТГКС, яке було представлене наприкінці 60-х років ХХ сторіччя, характеризувалося структурними модифікаціями молекули гідрокортизону без галогенів (гідрокортизону-17 бутират та валерат) — покращеним профілем безпечності та високою протизапальною активністю. У 70–80-ті роки ХХ сторіччя тривав пошук нових ТГКС, які б могли забезпечити швидке та ефективне лікування резистентних дерматозів, маючи при цьому оптимальний профіль безпечності та переносності. Так були розроблені препарати п'ятого покоління, серед яких був представник ІV класу (дуже сильних ТГКС) клобетазолу пропіонат [1, 2].

За останнє десятиріччя в арсеналі дерматологів та алергологів з'явилися сучасні ТГКС останнього, шостого покоління. Серед них — будесонід, мометазон, метилпреднізолону ацепонат, преднікарбати, карбоксилати та карботіоати (флютиказону пропіонат) [1, 3, 10].

Розглянемо структурні модифікації стероїдних молекул, які обумовлюють їх фармакологічні властивості. В основі всіх ТГКС, як і будь-яких стероїдних субстанцій, лежить циклопентанпергідрофенантронова основа, яка має пронумеровані положення атомів вуглецю. Характерною особливістю всіх ТГКС є наявність ОН-групи в положенні С11 — ознака топічної активності. Глюкокортикоїдну активність молекули ТГКС посилює подвійний зв'язок у положенні С1 та наявність метильної групи в положенні С16. Особливою властивістю є наявність атомів фтору або хлору в положеннях С6 і/або С9 В-кільця, що значно посилює ліпофільність молекули, її метаболічну стабільність у тканинах та силу зв'язування зі специфічними рецепторами. Ці ж якості посилюються при наявності галогенів і в інших положеннях — С17, С20 та С21, а також за рахунок приєднання в цих положеннях бокових ланцюгів вищих органічних кислот — пропіонової, масляної, капринової, капронової, валеріанової тощо (рисунок) [42].

Принципово новим підходом у стереохімії молекул ТГКС, який дав змогу суттєвим чином змінити фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри, є приєднання окремих радикалів, наприклад тіоефірного (з наявністю атома сірки

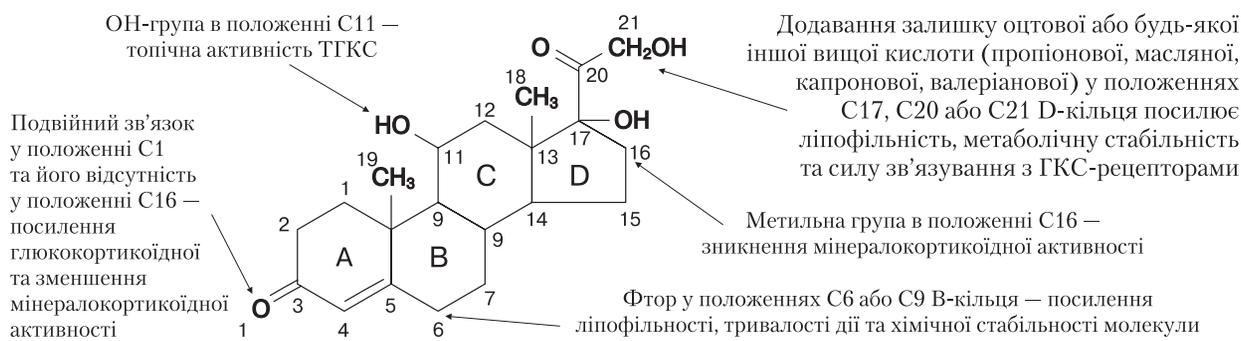


Рисунок. **Стереохімія топічних глюкокортикостероїдів на прикладі молекули гідрокортизону**

та додатковим атомом фтору). Флютиказону пропіонат — ТГКС шостого покоління, що належить до підгрупи карбогіоатів і містить в молекулі подібну тіоєфірну групу в положенні С20 [28]. Це значно посилює природну ліпофільність та проникність крізь шари шкіри людини, а також силу зв'язування зі специфічними ТГКС-рецепторами [13, 29]. Особливе розташування тіоєфірного радикала під площиною кільця D, а не над ним, як це має місце у більшості ТГКС із заміщеними положеннями С17, С20 та С21, зумовлює швидкий ферментативний гідроліз молекули ФП до неактивних карбоксильованих дериватів у печінці та відсутність системної дії [3, 53]. Цим фактом можна пояснити відсутність пригнічення ендogenous кортизолу в тесті з косинтропіном навіть при нанесенні місцевих форм флютиказону пропіонату на великі поверхні тіла (більше 60 %) [4, 19, 30, 44].

Процес перкутанної абсорбції молекули ТГКС через шари шкіри є комплексним і складається з чотирьох фаз:

1. Фаза вивільнення активної гормональної субстанції з місцевої лікарської форми.
2. Фаза проникнення крізь водно-ліпідну мантію шкіри та структури рогового шару (пасивна дифузія крізь середовище-розчинник).
3. Фаза проникнення крізь шари життєздатного епідермісу (базальний, шипоподібний та зернистий шари) та структури дерми (пасивна дифузія крізь середовище-розчинник).
4. Фаза зв'язування з рецепторним ГКС-комплексом у клітинах епідермісу та дерми [26, 32, 42].

Стероїдні молекули характеризуються низькою молекулярною масою і, маючи певний ступінь ліпофільності, можуть дифундувати крізь структури шкіри до зв'язування зі специфічними рецепторними комплексами або резорбції в системний кровообіг. Швидкість дифузії залежить від ступеня ліпофільності молекули ТГКС та стану гістологічних бар'єрів шкіри [42, 63]. Першим серйозним бар'єром, і дифузійним середовищем, є роговий шар епідермісу. Його будова

визначає концепцію цегляної кладки в розчині («Brick-and-mortar» concept) [26]. Мертві зроговілі клітини, вкриті шаром кератогіаліну, занурені у міжклітинні ліпідні пласти з ламінарно укладених фізіологічних ліпідів — ефірів холестеролу, сквалену, керамідів (типів 1 та 9), фосфоліпідів, тригліцеридів та вищих жирних кислот. Саме ліпідні пласти є необхідним середовищем для пасивної дифузії молекул ТГКС крізь епідермальний бар'єр. При дифузії крізь шари життєздатних клітин епідермісу та дерми таким середовищем також виступають клітинні мембрани та міжклітинний матрикс [40].

Найскладнішим питанням, яке тяжко піддається експериментальному вивченню, є доля молекули ТГКС при проходженні через усі бар'єри шкіри: або вона метаболізується у глибоких шарах до неактивних субстанцій, або вона резорбується до системного кровообігу? Це залежить від низки факторів: будови молекули, її фізико-хімічних властивостей, концентрації активної субстанції у лікарській формі та коефіцієнта вивільнення з неї, виду лікарської форми та формулюючих речовин, стану гістологічних і/або гістогематичних бар'єрів, віку пацієнта, анатомічної локалізації при нанесенні, ступеня ушкодження шкіри та характеру захворювання, використання оклюзивних пов'язок, поєднання з емолієнтами та іншими лікарськими засобами тощо [5, 6, 15, 22, 39, 41, 45–49, 52, 71].

Сам по собі факт резорбції у системний кровообіг свідчить про певний рівень біодоступності молекули ТГКС, що є небажаним з огляду на можливість системної дії і, відповідно, системних побічних ефектів. З іншого боку, факт резорбції не визначає обов'язковості системної дії ТГКС, оскільки молекула може швидко метаболізуватись/інактивуватись, про що ми згадували вище. Сьогодні можна навести приклади як таких ТГКС, що активні тільки на рівні епідермісу та дерми і мають фактично нульову біодоступність (алклометазону дипропіонат), так і таких, що проходять «транзитом» крізь шари шкіри та

мають дуже високу біодоступність (гідрокортизону ацетат) [1, 42, 51].

Дослідження перкутанної абсорбції та біодоступності ТГКС — доволі складна та дороговартісна методика. Вона може здійснюватись як *in vitro*, так і *in vivo* із використанням дифузійних камер та мічених атомів [5]. В одному з небагатьох порівняльних досліджень, проведеному Paul A. Lehman та Thomas J. Franz, визначена біодоступність різних лікарських форм ТГКС у моделі *in vitro* (дифузійна камера) в умовах оклюзії та без неї [51].

Відповідно до результатів дослідження найвищу біодоступність без оклюзії демонстрували мазь клобетазолу пропіонат, розчин триамцинолону ацетоніду та мазь мометазону фууроату. Найменшу біодоступність без оклюзії засвідчили креми алклометазону дипропіонат та флютиказону пропіонат. В умовах оклюзії, як і слід було очікувати, біодоступність багатьох ТГКС значним чином збільшилася, натомість для деяких ТГКС вона парадоксально зменшилася, порівняно з попередніми показниками. Останнє стосувалося таких форм, як лосьйон триамцинолону ацетоніду та мазь клобетазолу пропіонат. В умовах оклюзії найменшу біодоступність виявляли також креми алклометазону дипропіонат та флютиказону пропіонат.

ТГКС демонстрували різну біодоступність *in vitro*, що залежало насамперед від виду лікарської форми. У ході аналізу індексу, який характеризує співвідношення показників біодоступності (у нанограмах) в умовах оклюзії та без неї, можна помітити особливість: найбільші індекси мали відносно легкі місцеві форми — креми та лосьйони (табл. 1). Це свідчить про те, що вони, як і в звичайних умовах, діють тільки у поверхне-

вих шарах шкіри, в умовах оклюзії значно посилюють проникність активної субстанції і її резорбцію в системний кровообіг. Ефект особливо добре виражений для високоліпофільних та високоселективних ТГКС.

Навіть за умов оклюзії біодоступність такого галогенізованого ТГКС як крем флютиказону пропіонату залишається мінімальною, значно меншою, ніж у представника негалогенізованих ТГКС, а саме крему гідрокортизону бутирату (меншою в 9 разів) та крему гідрокортизону (меншою в 35 разів). Для мазей, яким властивий оклюзивний ефект, індекси співвідношення рівнів біодоступності в умовах оклюзії та без неї були меншими, порівняно з «легкими» формами ТГКС. Звертає на себе увагу мазь гідрокортизону ацетату, яка має дуже високу біодоступність, що можна пояснити амфифільністю оцтової солі гідрокортизону (розчинністю як у ліпідах, так і у воді).

ТГКС, які застосовують уже багато років, зокрема в педіатричній практиці, і належать до категорії слабких, наприклад, гідрокортизон, продемонстрували в цьому дослідженні достатньо високий рівень біодоступності, що за умов тривалого застосування може обумовити супресію ендогенного кортизолу та затримку росту у дітей.

Отже, «золотий стандарт» ТГКС повинен відповідати таким вимогам:

- мати високу ліпофільність;
- виявляти високу активність на рівні клітин епідермісу та дерми;
- не спричиняти місцевих та системних побічних ефектів;
- характеризуватися мінімальною біодоступністю, тобто метаболізуватись або інактивуватись до резорбції в кров'яне русло.

Таблиця 1. Біодоступність різних форм топічних глюкокортикостероїдів (адаптовано за Paul A. Lehman та Thomas J. Franz)

ТГКС	Форма	Без оклюзії, нг	З оклюзією, нг	Індекс з оклюзією/без оклюзії
Алклометазону дипропіонат	Крем	1,75	2,82	1,61
Флютиказону пропіонат	Крем	9,89	74,03	7,49
Алклометазону дипропіонат	Мазь	61,31	95,39	1,56
Клобетазолу пропіонат	Лосьйон	98,50	907,76	9,22
Гідрокортизону бутират	Мазь	114,95	392,16	3,41
Гідрокортизону бутират	Крем	163,49	686,00	4,20
Мометазону фууроат	Мазь	230,60	266,91	1,16
Триамцинолону ацетонід	Лосьйон	249,20	135,05	0,54
Гідрокортизон	Крем	610,00	2710,00	4,44
Клобетазолу пропіонат	Мазь	1180,90	824,92	0,70
Гідрокортизону ацетат	Мазь	18460,00	24950,00	1,35

Стає зрозумілим, що жоден з відомих ТГКС не відповідає цим вимогам, а лише більше або менше наближений до них за своїми показниками.

Характеризуючи зв'язування молекул ТГКС зі специфічними рецепторами, потрібно оцінити такі показники як афінність та авідність. Афінність — це специфічна спорідненість структури ТГКС до якірного локусу на поверхні клітинної мембрани, від якого здійснюється повільна дифузія до цитозолу, та спорідненість до клітинного рецептора глюкокортикостероїдів (білок, що складається з 777 амінокислотних залишків) [1, 67]. Авідність — це сила зв'язування молекул ТГКС з клітинним рецептором, яка визначається такими показниками: рівноважною константою дисоціації комплексу ТГКС-рецептор та періодом напіврозпаду комплексу ТГКС. Що вищі ці показники, то триваліший період комплекс блокує нуклеарні фактори та ділянки геному, що відповідають за імунозапальний процес [67].

Інтегральним показником афінності та авідності є показник відносної спорідненості ТГКС щодо рецептора. Він розраховується математичним шляхом за спеціальними формулами на основі отриманих в експерименті показників. Показник відносної спорідненості характеризує активність ТГКС, тобто силу його фармакологічної дії [67].

У великому систематичному огляді, опублікованому в 2008 році P. Duchwald, наведено показники відносної спорідненості різних ТГКС до рецептора на основі аналізу опублікованих у світовій літературі результатів експериментальних досліджень попередніх років [67]. За «точку відліку» було взято показник відносної спорідненості дексаметазону, що дорівнює 100 умовним одиницям. Місцева форма кортизону, що не виявляє топічної активності, має показник, що дорівнює 0, а представник першого покоління — гідрокортизон — відповідно 10 (табл. 2). Невеликим є показник відносної спорідненості для ряду негалогенізованих ТГКС: преднізолону, преднікарбату, гідрокортизону-17 бутирату тощо. З іншого боку, для галогенізованих ТГКС показники відносної спорідненості до рецептора набагато вищі, причому найвищими вони є для трьох найсильніших (за класифікацією Miller — Munro) ТГКС: клобетазолу пропіонату (у 63 рази перевищує показник дексаметазону), мометазону фууроату та флютиказону пропіонату (кожен у 18 разів перевищує показник дексаметазону).

Таким чином, галогенізація, окрім ліпофільності та метаболічної стабільності молекули ТГКС, забезпечує силу фармакологічної дії або активність цих лікарських засобів.

Параметри безпечності ТГКС визначаються здатністю викликати характерні для ТГКС системні та місцеві реакції. Окремими маркерами безпечності ТГКС, виділеними внаслідок високого поширення, є атрофогенний потенціал, тобто здатність спричинювати атрофію шкіри внаслідок систематичної аплікації, ступінь пригнічення ГГНС — за низьким або відсутнім підвищенням рівня ендогенного кортизолу в тесті з косинтропіном та алергенний потенціал — здатність викликати реакції гіперчутливості негайного або сповільненого типів [7, 8, 12, 16, 27, 36—38, 58, 62].

Атрофія шкіри — доволі поширений місцевий побічний ефект ТГКС, пов'язаний насамперед з потужним антипроліферативним та катаболічним впливом на сполучну тканину та епідерміс. Пригнічується проліферативна активність базального шару епідермісу, сповільнюється ріст та диференціація епідермоцитів, порушується міграція меланоцитів, клітин Лангерганса та імункомпетентних клітин. Під впливом ТГКС у фібробластах дерми зменшується синтез колагену та компонентів основної речовини. Описані зміни за тривалого використання ТГКС зумовлюють потоншення всіх шарів шкіри із набуттям нею характерного пергаментного вигляду [14, 21, 36, 37]. Просторова орієнтація капілярів дерми внаслідок

Таблиця 2. Показник відносної спорідненості топічних глюкокортикостероїдів до специфічного рецептора (адаптовано за P. Duchwald, 2008)

ТГКС	Показник відносної спорідненості	Галогенізація
Кортизон	0	Негалогенізований
Гідрокортизон (кортизол)	10	Негалогенізований
Преднізолон	19	Негалогенізований
Преднікарбат	75	Негалогенізований
Гідрокортизон-17 бутират	95	Негалогенізований
Дексаметазон	100	Негалогенізований
Флуоцинолон	107	Галогенізований (F)
Флуоцинолону ацетонід	234	Галогенізований (F)
Тріамцинолону ацетонід	270	Галогенізований (F)
Флютиказону пропіонат	1796	Галогенізований (F) + карботіоатна група
Мометазону фууроат	1833	Галогенізований (Cl)
Клобетазолу пропіонат	6300	Галогенізований (F, Cl)

сполучнотканинної дезорганізації в ній також порушується, що клінічно може виявлятися пурпурою, телеангіоектазіями, розацеа [27], погіршенням характеристик міцності шкіри [3].

У порівняльному дослідженні атрофогенного потенціалу чотирьох ТГКС (бетаметазону валерат 0,1 % крем, гідрокортизону-17 бутират 0,1 % крем, флютиказону пропіонат 0,05 % крем, гідрокортизон 1 % крем), яке проводилося на 40 здорових добровольцях, на 2, 4, 8 та 12 тижні використання за допомогою ультразвукового імпульсного А-сканування аналізували ступінь зменшення товщини шкіри [58]. У групі бетаметазону валерату та гідрокортизону-17 бутирату мало місце потоншення на 15–16 %, у групі гідрокортизону — на 13 %, у групі флютиказону пропіонату — на 3 %. В іншому дослідженні за участю 51 дитини віком від 3 місяців до 5 років, які страждали від псоріазу та екземи, активне застосування 0,05 % крему флютиказону пропіонату також демонструвало незначне потоншення шкіри (на 2 %) [19]. Низький атрофогенний потенціал також демонстрував мометазону фураат [52, 56]. Отже, результати наведених досліджень не заперечують факт галогенізації ТГКС щодо атрофогенного потенціалу, а, навпаки, підтвержують високий профіль безпечності сучасних галогенізованих ТГКС.

Як уже зазначалося, факт біодоступності ТГКС хоч і є небажаним, але не свідчить про те, що лікарський засіб спричинятиме системні побічні ефекти. Молекула ТГКС може піддаватися швидкій метаболізації, неспецифічно інактивуватися при зв'язуванні з альбумінами, глобуліном, що зв'язує стероїди, глюкуроноювою кислотою тощо. У разі тривалої метаболізації та гормональної активності утворюваних метаболітів існує небезпека кумуляції лікарського засобу та його метаболітів у жировій тканині, тривалого впливу на рецептори в органах і тканинах. Навіть у разі застосування слабких ТГКС або ТГКС помірної сили (наприклад, гідрокортизону, флуметазону півалату, преднізолону, тріамцинолону ацетоніду) пригнічення ГНС може бути суттєвим, особливо в маленьких дітей, шкіра яких має більшу проникність через анатомофізіологічні особливості [18, 34, 65]. Це може стати причиною затримки фізичного розвитку. Слід завжди пам'ятати про можливість виникнення у хворих з дерматозами системних побічних ефектів через тривале застосування ТГКС: синдрому Кушинга, асептичного некрозу голівок стегнових кісток та стероїдіндукованої остеопенії, гіперглікемії та зниження толерантності до глюкози, гіпертензії, ерозивно-виразкових дефектів травного каналу, периферійних набря-

ків, вторинної аменореї, жирового гепатозу, катаракти, глаукоми, міопатії тощо [1, 2].

Аналіз документів, розміщених у базах медичної інформації FDA [30], свідчить, що різні форми сильних ТГКС (III клас за класифікацією Miller & Munro) за умов аплікації на великі поверхні тіла у дітей в різному ступені можуть пригнічувати ГНС. Так, «легкі» лікарські форми — лосьйони гідрокортизону-17 бутирату (0,1 %) та флютиказону пропіонату (0,05 %) — найменше впливають на рівень ендогенного кортизолу при нанесенні більше ніж на третину поверхні тіла. При цьому у 8,5 % випадків аплікація лосьйону гідрокортизону-17 бутирату супроводжувалася пригніченням ГНС. За даними FDA, всі креми і ліпокреми ТГКС зумовлювали пригнічення ГНС, при цьому 0,05 % крем флютиказону пропіонату за нанесення на площу в середньому 65 % поверхні тіла зумовив пригнічення ГНС у 4,6 % випадків, 0,1 % ліпокрем гідрокортизону-17 бутирату за нанесення на площу 35 % поверхні тіла — у 6,1 % випадків, а 0,1 % крем мометазону фураату на площу 41 % поверхні тіла — у 16 %. Мазі ТГКС глибокого проникнення також викликали пригнічення ГНС за тривалого застосування, при цьому 0,005 % мазь флютиказону пропіонату за нанесення на площу в середньому 65 % поверхні тіла була причиною пригнічення ГНС у 11,4 % випадків, натомість 0,1 % мазь мометазону фураату при нанесенні на дещо меншу ділянку, в середньому 38 %, поверхні тіла — була причиною пригнічення ГНС у 27 % випадків [8, 19, 30, 35, 39, 50].

Таким чином, наведені вище дані свідчать про відсутність будь-якого зв'язку між фактом галогенізації (фторованості, хлорованості) та профілем безпечності ТГКС останніх поколінь (IV–VI) в аспекті пригнічення ГНС.

Алергійний потенціал ТГКС — окремий аспект профілю безпечності цих лікарських засобів. Незважаючи на потужну імуносупресивну дію, ТГКС можуть самі ставати причиною розвитку справжніх реакцій гіперчутливості, частіше сповільненого типу [12, 17]. Найчастіший вияв подібних реакцій — контактний дерматит, частота якого за даними різних авторів коливається в межах 3–5 % [17, 23]. ТГКС сукупно виступають сьомим алергеном за поширеністю реакцій гіперчутливості після сульфату нікелю, хлориду кобальту, каніфолі, суміші ароматичних речовин, сполук базальмового дерева та біхромату калію [12]. У процесі ідентифікації контактної алергії на ТГКС виникає кілька проблем: клінічна картина часто є оманливою, процедура аплікаційної шкірної проби є предметом дискусій, і цей діагноз принагідно залишається поза увагою клініцистів.

На основі стереохімічної будови і поширення реакцій гіперчутливості ТГКС розподілені на чотири класи: клас А, маркером якого є тиксокортолу півалат; клас В, маркером якого є будесонід та аналоги триамцинолону ацетоніду; клас С — маркерами є аналоги бетаметазону, включає всі ТГКС з метильною групою в положенні С16; клас D, аналоги гідрокортизону-17 бутирату, включає стероїди з довгим естерифікованим ланцюгом із заміщенням у позиції С17 і/або С21. До класів А і D належать переважно негалогенізовані ТГКС, до класів В і С — галогенізовані. Класи А і D за рахунок більш швидкого зв'язування з аргініном глікопротеїдних комплексів на поверхні імунокompatентних клітин спричиняють реакції гіперчутливості частіше [1]. У 85 % випадків можуть спостерігатися перехресні реакції між препаратами однієї групи, у решті випадків — перехресні реакції між ТГКС різних класів, найчастіше А і D, рідше — В і С [1].

У великому сліпому дослідженні із використанням аплікаційної шкірної проби був вивчений алергійний потенціал 0,05 % крему флютиказону пропіонату як серед пацієнтів з екземою, які проходили лікування цим ТГКС, так і серед осіб з відомою контактною алергією на інші глюкокортикостероїди [20]. 118 із 206 пацієнтів з відомою алергією на глюкокортикостероїди застосовували флютиказону пропіонат, а 155 були досліджені із використанням широкого спектра з 63 ТГКС, зокрема і флютиказону пропіонату. У підсумку тільки у 3,3 % (сукупно в 7 пацієнтів) спостерігалася помірна (+) або виражена (++) реакція на флютиказону пропіонат, причому лише один пацієнт насправді використовував флютиказон, а решта реакцій виникли унаслідок перехресної чутливості. Цей висновок підтверджує раніше описані спостереження, коли алергія на флютиказону пропіонат визначалась як перехресна реакція з боку пацієнта, який був чутливим до багатьох ТГКС [66, 68, 69]. Подальші дослідження вказують на низький алергійний потенціал флютиказону пропіонату щодо провокації реакцій істинної гіперчутливості та реакцій перехресної гіперчутливості до нефторованих ТГКС, таких як тиксокортолу півалат та будесонід, що робить цей лікарський засіб препаратом вибору для тих пацієнтів, які були раніше сенситивізовані до інших ТГКС [1, 3, 12].

Таким чином, негалогенізовані ТГКС мають гірший профіль безпеки в аспекті алергійного потенціалу.

Під час аналізу окремих маркерів безпеки ТГКС дуже важливо віднайти інтегральний підхід до оцінки профілю безпеки того чи іншого лікарського засобу. Таким підходом є визна-

чення терапевтичного індексу, що було вперше запропоновано видатним вченим Паулем Ерліхом. За класичним визначенням, терапевтичний індекс — то співвідношення медіанної смертельної дози ( $LD_{50}$  — доза, яка призводить до загибелі 50 % піддослідних тварин) до медіанної ефективної дози ( $ED_{50}$  — доза, яка зумовлює клінічно значущий ефект у 50 % піддослідних тварин). Такі розрахунки потребують точних показників фармакокінетики окремих лікарських засобів, що у випадку з ТГКС є проблематичним з огляду на відсутність стандартизованих методик визначення  $LD_{50}$  та  $ED_{50}$  для ТГКС, опублікованих результатів експериментальних досліджень у цій царині та відмежованості такого підходу від клінічної практики.

У клінічних умовах набув поширення розрахунок відносного терапевтичного індексу на основі порівняння не абсолютних, а відносних величин, оцінених у балах. Відповідно до інструкцій німецького дерматологічного товариства (Deutsche Dermatologische Gesellschaft), для розрахунку відносного терапевтичного індексу використовується бальна оцінка показників якості/ефективності ТГКС та показників їх ризику/безпеки [16]. До показників якості/ефективності ТГКС були зараховані ступінь вазоконстрикторного ефекту (за методикою McKenzie & Stoughton) та ефективність при лікуванні показового дерматозу — atopічного дерматиту порівняно з іншими ТГКС. До показників ризику/безпеки — відносний ризик виникнення атрофії шкіри, ступінь впливу на ГГНС та алергійний потенціал ТГКС. На основі масштабного метаналізу кожен із показників оцінювався за чотирибальною шкалою (від 0 до 3 балів), при цьому залежно від клінічної значущості всі показники були ранжовані (від 1 — найнижчого до 5 рангу — найвищого). Наприклад, алергійний потенціал мав 1 ранг, вплив на ГГНС — 2 ранг, вазоконстрикторний ефект — 4 ранг, ефективність при atopічному дерматиті — 5 ранг і атрофогенність — 6 ранг. Таким чином, кожен із досліджуваних ТГКС отримувал показники, що дорівнювали кількості отриманих балів, помножених на ранг. Методологію розрахунку відносного терапевтичного індексу за методикою німецького дерматологічного товариства для восьми ТГКС наведено в табл. 3.

Одержані дані дають підстави стверджувати, що найкраще співвідношення якості та ризику характерне для мометазону фуруату, метилпреднізолону ацепонату та преднікарбату — відносні переваги від застосування цих ТГКС удвічі перевищують можливий ризик. Натомість гідрокортизон, триамцинолону ацетонід, бетаметазону ва-

Таблиця 3. Відносний терапевтичний індекс топічних глюкокортикостероїдів (за P. Elsner, M. Kerscher, H.C. Korfing et al., 2003)

Показник	Бетаметазону валерат	Клобетазолу пропіонат	Гідрокортизон	Гідрокортизону-17 бутират	Мометазону фуроат	Метилпреднізолону ацетонат	Преднікарбаг	Тріамінолону ацетонід
1. Вазоконстрикторний ефект	8	12	4	4	8	8	8	8
2. Ефективність при atopічному дерматиті порівняно з іншими ТГКС	10	15	5	10	10	10	10	10
Сума показників 1 + 2	18	27	9	14	18	18	18	18
3. Виникнення атрофії шкіри	12	12	6	6	6	6	6	12
4. Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему – пригнічення ендogenous кортизолу	2	4	2	2	2	2	2	4
5. Алергенний потенціал	1	1	1	2	1	1	1	1
Сума показників 3 + 4 + 5	15	17	9	10	9	9	9	15
ВТІ = (1+2)/(3+4+5)	1,2	1,5	1	1,4	2	2	2	1,1

лерат та гідрокортизону-17 бутират мають значно гірше співвідношення. Цікаво, що представник IV класу (дуже сильні) ТГКС – клобетазолу пропіонат має проміжне значення відносного терапевтичного індексу, що перевищує таке для представників I, II та III класів.

Цим дослідженням не вичерпується аналіз терапевтичних індексів для різних ТГКС. В інших роботах, переважно порівняльного характеру [9, 11, 25, 31, 33, 43, 57, 70], аналізуються параметри безпечності сучасних і перспективних лікарських засобів: гальциноніду, будесоніду, флютиказону пропіонату та алклометазону дипропіонату. Вони мають широкий терапевтичний коридор, який покращує можливості лікування стероїдочутливих дерматозів у дітей, аплікації ТГКС на особливо чутливі ділянки шкіри та підтримуючої терапії ТГКС паралельно із застосуванням емолієнтів. Наприклад, флютиказону пропіонат, що характеризується одним із найвищих серед ТГКС терапевтичних індексів, може застосовуватися для лікування дітей від трьох місяців, накладатися на інтертригінозні зони та використовуватися тривало (півроку і більше) для підтримувальної терапії стероїдочутливих дерматозів [24, 58, 65].

Порівняння відносного терапевтичного індексу для галогенізованих та негалогенізованих ТГКС розвінчує стереотип про кращий профіль безпечності негалогенізованих ТГКС. Тут немає будь-якої закономірності, що не дає змоги пов'язувати факт галогенізації з профілем безпечності. На жаль, наразі є обмежена кількість

порівняльних досліджень щодо параметрів безпечності ТГКС з високим рівнем доказовості.

### Висновки

За наявності великого арсеналу високоефективних лікарських засобів, які належать до класу сильних або дуже сильних ТГКС, під час призначення їх слід орієнтуватися на параметри та окремі маркери безпечності (вплив на ГГНС та можливість виникнення системних небажаних ефектів, атрофогенний потенціал та можливість виникнення місцевих небажаних ефектів, алергійний потенціал), а також співвідношення показників якості/ефективності та показників ризику/безпечності, тобто терапевтичний індекс ТГКС.

Аналіз цих показників для найбільш поширених ТГКС різних класів за класифікацією Miller – Munro свідчить, що немає жодного зв'язку між фактом галогенізації молекули ТГКС та профілем її безпечності. Поширений за останні десятиріччя стереотип щодо більш високого профілю безпечності негалогенізованих ТГКС не має доказового підґрунтя.

Галогенізація є важливим та потрібним з точки зору надтонкої органічної хімії та фармакології процесом, який дає змогу збільшити ліпофільність молекули ТГКС, поліпшити її метаболічну стабільність у тканинах організму, зокрема і в шкірі, та збільшити активність/силу дії ТГКС. Усі ТГКС найвищої активності є галогенізованими, при цьому сильні лікарські засоби останніх поколінь (флютиказон, мометазон) демонструють відмінний профіль безпечності.

## Список літератури

1. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Логги. Пер. с англ.; 2-е изд.— М., 2009.
2. Ломоносов К.М., Игнатъев Д.В. Топические стероиды в практике дерматолога // *Consilium medicum. Дерматология.*— № 2.— 2009.
3. Туркевич А.Ю., Сизон О.О. Флютиказона пропионат: эффективный и безопасный стероид для местного лечения дерматозов // *УЖДВК.* 2010.— № 1.— С. 40—50.
4. Ainley-Walker P.F., Patel L., David T.J. Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis // *Arch. Dis. Child.*— 1998.— Vol. 79.— P. 149—52.
5. Benfeldt E., Serup J. Effect of barrier perturbation on cutaneous penetration of salicylic acid in hairless rats: in vivo pharmacokinetics using microdialysis and non invasive quantification of barrier function // *Arch. Dermatol. Res.*— 1999.— Vol. 291.— P. 517—526.
6. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al.; Multinational Study Group. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: Randomised, double blind, parallel group-study // *BMJ.*— 2003.— Vol. 326.— P. 1367—1373.
7. Boguniewicz M. Topical treatment of atopic dermatitis // *Im. Allerg. Clin. N. Am.*— 2004.— Vol. 24.— P. 631—644.
8. Boner A.L., Richelli C., De Stefano G. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in children with atopic dermatitis treated with clobetasone butyrate and its clinical evaluation // *Int. J. Pharmacol. Ther. Toxicol.*— 1985.— Vol. 23.— P. 118—120.
9. Callen J. Comparison of safety and efficacy of fluticasone propionate cream, 0,05 %, and betamethasone valerate cream, 0,1 %, in the treatment of moderate-to-severe psoriasis // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 45—50.
10. Cornell R.C., Stoughton R.B. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis // *Arch. Dermatol.*— 1985.— Vol. 121.— P. 63—67.
11. Delescluse J., van der Endt J.D. A comparison of the safety, tolerability, and efficacy of fluticasone propionate ointment, 0,005 %, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0,05 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 32—38.
12. Dooms-Goossens A.E., Degreef H.J., Marien K.J., Coopman S.A. Contact allergy to corticosteroids: A frequently missed diagnosis? // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— Vol. 21.— P. 538—543.
13. Duchwald P. Glucocorticoid receptor binding: A biphasic dependence on molecular size as revealed by the bilinear LinBiExp model // *Steroids.*— 2008.— Vol. 73.— P. 193—208.
14. Dykes P.J., Marks R., Hill S. et al. The kinetics of skin thinning induced by topical fluticasone propionate 0,05 % cream in volunteer subjects // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1996.— Vol. 21.— P. 180—184.
15. Ellis C., Luger T. on behalf of the ICCAD II Faculty International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 148.— P. 3—10.
16. Elsner P., Kerscher M., Korting H.C. et al. Topische dermatotherapie mit glukokortikoiden — Therapeutischer Index // *AWMF online* 2003.— [www.awmf\\_leitlinien.de](http://www.awmf_leitlinien.de): AWMF-Reg.— N 013/034.1.
17. English J.S. Corticosteroid-induced contact dermatitis: A pragmatic approach // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2000.— Vol. 25.— P. 261—264.
18. Fisher D.A. Adverse effects of topical corticosteroid use // *West. J. Med.*— 1995.— Vol. 162.— P. 476.
19. Friedlander S.F., Hebert A.A., Allen D.B. Fluticasone Pediatrics Safety Study Group: Safety of fluticasone propionate cream 0,05 % for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 46.— P. 387—393.
20. Goossens A., Huygens S., Matura M., Degreef H. Fluticasone propionate: A rare contact sensitizer // *Eur. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 11.— P. 29—34.
21. Guidelines on the management of atopic eczema; Primary Care dermatology Society & British Association of dermatologists, 2006.
22. Hachem J.P., De Paepe K., Vanpee E. et al. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: An experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements // *Dermatology.*— 2001.— Vol. 202.— P. 314—319.
23. Hachem J.P., De Paepe K., Vanpee E. et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2002.— Vol. 27.— P. 47—50.
24. Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // *Br. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 147.— P. 528—537.
25. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association «Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines» // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 391—404.
26. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // *Respir Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 25—29.
27. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2006.— Vol. 54 (1)— P. 5.
28. Hogger P. Comparison of the tissue affinity of glucocorticoids to human lung, nasal, and skin tissue in vitro // *Arzneimittelforschung.*— 2001.— Bd. 51.— S. 825—831.
29. Hogger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // *Steroids.*— 1994.— Vol. 59.— P. 597—602.
30. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>
31. James M. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing fluticasone propionate cream, 0,1 %, applied twice daily for 4 weeks in the treatment of psoriasis // *Cutis.*— 1996.— Vol. 67.— P. 2—9.
32. Johnson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 1995.— Vol. 107.— P. 439—440.
33. Juhlin L. Comparison of fluticasone propionate cream, 0,05 %, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0,1 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 51—56.
34. Katz H.I. Topical corticosteroids // *Dermatol. Clin.*— 1995.— Vol. 13.— P. 805—815.
35. Kirkup M.E., Birchall N.M., Weinberg E.G. et al. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children — Two comparative studies with fluticasone propionate (0,05 %) cream // *J. Dermatol. Treat.*— 2003.— Vol. 14.— P. 141—148.
36. Kolbe L., Kligman A.M., Schreiner V., Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skins // *Skin. Res. Technol.*— 2001.— Vol. 7.— P. 73—77.
37. Korting H.C. Topical glucocorticoids and thinning of normal skin as to be assessed by ultrasound / *Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio* / Ed. by H.C. Korting, H.I. Maibach.— Basel: Karger, 1993.— P. 114—121.
38. Korting H.C., Kerscher M.J., Schofer-Korting M. Topical glucocorticoids with improved benefit/risk ratio: Do they exist? // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 27.— P. 87—92.
39. Krakowski A.C., Dohil M.A. Topical therapy in pediatric atopic dermatitis // *Semin. Cutan. Med. Surg.*— 2008.— 27.— P. 161—167.
40. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0,005 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 62—68.
41. Lebwohl M.G., Tan M.H., Meador S.L., Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0,005 % on patients with psoriasis of the face and intertriginous areas // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 44.— P. 77—82.
42. Leopold C.S. Pharmacokinetic analysis of the FDA guidance for industry-Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence // *Eur. J. Pharm. Biopharm.*— 2003.— Vol. 56.— P. 53—58.

43. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis // *Lancet*.— 2003.— Vol. 361.— P. 151–160.
44. Li J.T., Goldstein M.F., Gross G.N. et al. Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1999.— Vol. 103.— P. 622–629.
45. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years/ Quick reference guide/ NICE clinical guideline 57 Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; December 2007.
46. Management of atopic eczema in primary care / SIGN & NHS, National Meeting Draft 16th Sept 2009.
47. McHenry P.M., Williams H.C., Bingham E.A. Management of atopic eczema: Joint Workshop of the British Association of Dermatologists and the Research Unit of the Royal College of Physicians of London // *BMJ*.— 1995.— Vol. 310.— P. 843–847.
48. McKenzie A.W., Stoughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids // *Arch. Dermatol.*— 1962.— Vol. 86.— P. 608–610.
49. Norris D.A., Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 53.— S17–S25.
50. Nurnberger F.G. A comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, and hydrocortisone-17-butyrate ointment, 0.1 %, in the treatment of psoriasis // *Cutis*.— 1996.— Vol. 57.— P. 39–44.
51. Paul A. Lehman, Thomas J. Franz Pre-Clinical Dermatology Research, PRACS Institute, Ltd., Fargo, ND Flux; In-Vitro Bioavailability of Topical Glucocorticoid Products; Stand report.— 2007.
52. Pei A.Y., Chan H.H., Ho K.M. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1 % mometasone furoate and 0.005 % fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children // *Pediatr. Dermatol.*— 2001.— Vol. 18.— P. 343–348.
53. Phillipps G.H. Structure-activity relationships of topically active steroids: The selection of fluticasone propionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 19–23.
54. Phillipps G.H., Bailey E.J., Bain B.M. et al. Synthesis and structure-activity relationships in a series of anti-inflammatory corticosteroid analogues, halomethyl androstane-17-beta-carbithioates and 17-beta-carboselenoates // *J. Med. Chem.*— 1994.— Vol. 37.— P. 3717–3729.
55. Popper T.L., Gentles M.J., Kung T.T. et al. Structure-activity relationships of a series of novel corticosteroids // *J. Steroid. Biochem.*— 1987.— Vol. 27.— P. 837–843.
56. PRACTALL Consensus report. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allerg. Clin. Imm.*— 2006.— Vol. 118. P. 152–169.
57. Roberts D.T. Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05 %, in the treatment of psoriasis // *Cutis*.— 1996.— Vol. 57.— P. 27–31.
58. Roeder A. et al. safety and efficacy of fluticasone propionate in the topical treatment of skin diseases // *Skin. Pharmacol. Physiol.*— 2005.— Vol. 18.— P. 3–11.
59. Schafer T. Prevention of atopic eczema. Evidence based guidelines // *Hautarzt*.— 2005.— Vol. 56.— Vol. 232–240.
60. Sommer A. et al. Vasoconstrictive effect of topical applied corticosteroids measured by laser doppler imaging and reflectance spectroscopy // *Microvas. Res.*— 2003.— Vol. 65.— P. 152–159.
61. Spencer C.M., Wiseman L.R. Topical fluticasone propionate: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders // *Biodrugs*.— 1997.— Vol. 7.— P. 318–334.
62. Tan C.Y., Marks R., Payne P. Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning // *J. Invest. Dermatol.*— 1981.— Vol. 76.— P. 126–128.
63. Tan M.H., Leibold M., Esser A.C., Wei H. The penetration of 0,005 % fluticasone propionate ointment in eyelid skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 45.— P. 392–396.
64. Tan M.H., Meador S.L., Singer G., Leibold M.G. An open-label study of the safety and efficacy of limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, in patients with atopic dermatitis of the face and intertriginous areas // *Int. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 41.— P. 804–809.
65. Thomas K.S., Armstrong S., Avery A. et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema // *BMJ*.— 2003.— Vol. 30.— P. 768.
66. Venning V.A. Fluticasone propionate sensitivity in a patient with contact allergy to multiple corticosteroids // *Contact Dermatitis*.— 1995.— Vol. 33.— P. 48–49.
67. Wiedersberg S., Leopold C.S., Guy R.H. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids // *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*— 2008.— Vol. 68.— P. 453–466.
68. Wilkinson S.M., Beck M.H. Fluticasone propionate and mometasone furoate have a low risk of contact sensitization // *Contact. Dermatitis*.— 1996.— Vol. 34.— P. 365–366.
69. Wilkinson S.M., Jones M.F. Corticosteroid usage and binding to arginine: Determinants of corticosteroid hypersensitivity // *Br. J. Dermatol.*— 1996.— Vol. 135.— P. 225–230.
70. Wolkerstorfer A., Strobos M.A., Glazenburg E.J. et al. Fluticasone propionate 0.05 % cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05 % cream twice daily in children with atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— Vol. 39.— P. 226–231.
71. Young M.M.R., Sohail S., Harding S.M. A comparison of the systemic absorption of fluticasone propionate and betamethasone valerate after topical application of cream formulations // *Br. J. Dermatol.*— 1994.— Vol. 131.— P. 35–36.

В.И. Степаненко, А.Ю. Туркевич, О.О. Сизон, А.В. Горбенко

## Сравнительный анализ профиля безопасности топических глюкокортикостероидов с позиций доказательной медицины

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) — это большая группа лекарственных средств для местного применения, наиболее часто назначаемая дерматологами для лечения различных дерматозов. За последние десятилетия сложился стойкий стереотип относительно более выгодного профиля безопасности негалогенизированных ТГКС в сравнении с галогенизированными. Оценка общих параметров безопасности ТГКС, таких как атрофогенный потенциал, степень влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и аллергенный потенциал, а также терапевтический индекс, отра-

жающий соотношение выгоды и риска от применения ТГКС, позволили сделать заключение об отсутствии какой-либо связи между фактом галогенизации молекулы ТГКС и профилем ее безопасности. Подтверждением этому являются высокоактивные галогенизированные молекулы ТГКС последнего поколения, которые демонстрируют высокое соотношение выгода/риск (терапевтический индекс) и улучшенный профиль безопасности.

V.I. Stepanenko, O.Yu. Turkevych, O.O. Syzon, O.V. Gorbenko

## Comparative analysis of the safety profile of topical corticosteroids from the point of view of evidence-based medicine

Topical corticosteroids (TGCS) are the wide group of remedies for external usage which are prescribed by dermatologists with maximal frequency. The tough stereotype regarding more beneficial safety profile of non-halogenated TGCS in comparison with halogenated has already formed for last decades. The estimation of common safety parameters for TGCS, such as atrophogenic potential, influence to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and allergic potential as well as therapeutical index which reflects benefit/risk ratio from TGCS' usage, – has allowed to make conclusion concerning the absence of any correlation between the fact of molecule halogenization and safety TGCS' profile. It's supported by the presence of high-active halogenated TGCS molecules of last generation which demonstrate the high benefit/risk ratio (therapeutical index) and improved safety profile.



А.А. Кубанова, Д.В. Прошутинская,  
Л.В. Текучева, И.Н. Авдиенко

ФГУ «Государственный научный центр  
дерматовенерологии Росмедтехнологий», Москва

## Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита\*

### Ключевые слова

Атопический дерматит, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, эмолиенты.

Атопический дерматит (код L20 МКБ-10) — аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к специфическим раздражителям. Клинически атопический дерматит (АД) проявляется первично возникающим зудом, воспалением, наличием папулезных высыпаний и лихенификаций. В основе патогенеза АД лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунными и неиммунными механизмами. Заболевание часто сочетается с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, поллинозом, наследственной предрасположенностью к атопии [1–3].

Термин «атопия» (от греч. *atopos* — необычный, чуждый) впервые был введен Соса в 1922 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды.

Согласно современным представлениям под термином «атопия» понимают наследственную форму аллергии, иммунопатогенетический механизм которой опосредован реактивными антителами класса IgE [4]. Этиология АД окончательно не выяснена, что находит отражение в недостаточной стандартизации используемой терминологии.

Атопический дерматит — термин, наиболее распространенный в мировой литературе. В англоязычных странах нередко употребляется термин «атопическая экзема», в Германии — «диффузный нейродермит». Последнее название, предложенное L. Brocg в 1891 г., отражает этиологическую роль нейрогенных факторов в развитии данного заболевания. Историческое значение имеют такие термины, как «пруриго Бенъе», «конституциональная экзема», «экссудативный экзематоид» и т. д.

АД является распространенным заболеванием и имеет большую социальную значимость, так как нередко приводит к физической и психоэмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи. Следует отметить, что в развитых странах частота встречаемости данного заболевания за последние десятилетия значительно возросла и составляет 2–5 % в популяции, у детей и подростков достигая 15–20 %, при этом максимальные показатели отмечаются в странах северной Европы [5, 6]. Экономический ущерб, причиняемый АД, только в США составляет около 1 млрд долларов в год [7].

В диагностике АД достигнут значительный прогресс после разработки в 1980 г. J. Hanifin и G. Rajka диагностических критериев АД [8]. Согласно этим критериям для диагностики атопического дерматита необходимо наличие как минимум 3 из 4 основных критериев и 3 из 23 дополнительных. В дальнейшем диагностические критерии неоднократно пересматривались. Для оценки тяжести течения АД наиболее часто используется индекс SCORAD (SCORing AD), разработанный в 1994 г. [9].

До настоящего времени многие аспекты, связанные с этиологией, патогенезом и подходами к

\* Вестн. дерматол., венерол.— 2010.— № 1.— С. 20—26.

лечению АД, остаются недостаточно изученными. В то же время в тактике ведения больных АД появился ряд новых акцентов, в частности возросла роль базовой терапии, направленной на восстановление эпидермального барьера. Одновременно произошла переоценка ряда направлений терапии, ранее считавшихся незыблемыми. Так, если 15–20 лет назад блокаторы рецепторов гистамина и стабилизаторы мембран тучных клеток считались важной составляющей терапии АД, то сегодня в ряде руководств постулируется, что гистаминоблокаторы II и III поколения, а также стабилизаторы мембран тучных клеток не эффективны при лечении данного дерматоза, а уменьшение зуда при использовании гистаминоблокаторов I поколения связано не с антигистаминным, а с седативным эффектом препаратов [10–12].

Существующие методы лечения, предлагаемые в вышеупомянутых руководствах, можно разделить на местные и системные. Системная терапия АД (цитостатики, глюкокортикостероиды, ПУВА-терапия) обычно назначается только в тяжелых, резистентных к наружной терапии случаях. Основой лечения большинства больных АД является местная терапия, включающая базовые средства ухода за кожей и местные иммуносупрессивные препараты: глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы кальциневрина.

Базовая терапия АД должна включать рациональный уход за кожей, направленный на восстановление нарушенной функции кожного барьера путем использования смягчающих и увлажняющих средств, а также выявление и устранение контакта со специфическими и неспецифическими триггерами. К числу последних относятся контактные раздражители (например, плотно прилегающая одежда из синтетической ткани или шерсти), химические факторы (в том числе мыло и прочие детергенты), пищевые и ингаляционные аллергены, микробная колонизация кожи, влияние климата, воздействие высоких температур, а также психогенные факторы.

Одной из важных особенностей АД является выраженная сухость кожи, обусловленная повреждением кожного барьера и усилением трансэпидермальной потери воды. Это связано с нарушением процессов кератинизации, детерминированным генетическим дефектом белка филаггрина, а также изменением липидного состава кожного барьера (снижение содержания церамидов I и III на фоне повышения содержания холестерина). Кроме того, изменяется pH кожных покровов, значение которого повышается до 6,5–7,5 (в норме 5,5), что облегчает обсеменение бактериальной и грибковой микрофлорой.

В этой связи больным АД желательно при проведении водных процедур использовать теплую воду, а также применять вместо обычного мыла и гелей для душа мягкие очищающие средства с pH, соответствующим pH нормальной кожи (5,5–6,0), чтобы предотвратить нарушение кислотной мантии Маркионины и избежать дальнейшего повреждения липидного барьера кожи. Рекомендуется постоянное применение смягчающих и увлажняющих средств ухода за кожей, в том числе и в период ремиссии.

Данные клинических исследований подтверждают, что эффект смягчающих средств тем более выражен, чем более липидный состав соответствует составу нормальной кожи [13, 14]. В этой связи все большую популярность приобретают смягчающие средства, имеющие в своем составе церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты и т. д. в физиологическом соотношении.

Основными местными препаратами, применяемыми для лечения обострений АД, являются ГКС и ингибиторы кальциневрина, обладающие противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами.

Противовоспалительное действие наружных ГКС опосредовано несколькими различными механизмами. Молекула стероида присоединяется к специфическому цитоплазматическому рецептору и транспортируется в ядро клетки, где взаимодействует с участками ДНК, обладающими высокой способностью к связыванию. Под влиянием стероидов клетки-мишени начинают синтезировать белки, называемые липокортинами. Существует мнение, что эти белки способны ингибировать фосфолипазу A2 и ферменты, необходимые для синтеза арахидоновой кислоты. Этот механизм ингибирования приводит к подавлению формирования многих активных медиаторов воспаления, таких как простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др. Кроме того, существуют данные, что эти белки уменьшают проницаемость стенок сосудов, что в сочетании с другими механизмами и обеспечивает противовоспалительный эффект стероидов [15].

На сегодняшний день топические ГКС являются основой местной терапии при обострениях АД. Согласно Европейской классификации (Miller J., Munro D., 1980) выделяют четыре класса данных препаратов в зависимости от их активности. Препараты первого класса (слабые), к которым относятся гидрокортизон, преднизолон и др., применяются преимущественно для лечения детей в возрасте до 6 мес, а также при слабовыраженных воспалительных явлениях у взрослых, особенно при локализации очагов на лице, шее и

в области складок. Препараты второго класса с умеренной активностью (флуметазон, флуокортон и т. д.) могут быть назначены больным при отсутствии эффекта от применения ГКС первого класса, а также при более выраженном воспалительном процессе. У больных с упорным течением АД, а также для быстрого купирования островоспалительных явлений целесообразно применение местных ГКС третьего класса (сильные) — гидрокортизона бутират, бетаметазона валерат, мометазона фуруат, метилпреднизолона ацепонат и др. Четвертый класс местных ГКС (очень сильные) — клобетазола пропионат — применяется исключительно в случаях неэффективности препаратов первых 3 классов.

Выбор ГКС определяется тяжестью течения АД.

Местное применение ГКС может сопровождаться рядом нежелательных побочных реакций: развитием атрофии кожи, стрий, угревых высыпаний, гирсутизма, инфекционных осложнений, а при нанесении на обширные участки кожи — системным действием в результате трансдермальной абсорбции.

Во избежание развития нежелательных реакций необходимо соблюдать меры предосторожности:

- минимальная частота аппликаций;
- минимально необходимая длительность применения (не более 4 нед, у детей — не более 2 нед), интермиттирующие курсы;
- аппликации на площадь не более 20 % поверхности кожи;
- индивидуальный выбор адекватной лекарственной формы (мазь, крем, лосьон и т. д.);
- применение в сочетании с увлажняющими средствами.

В ряде клинических исследований было показано, что использование топических ГКС совместно со смягчающими/увлажняющими средствами позволяет уменьшить курсовую дозу ГКС.

В настоящее время предпочтение следует отдавать современным нефторированным ГКС — гидрокортизона 17-бутирату, мометазона фуруату, метилпреднизолона ацепонату и др. Они являются сильными ГКС (третий класс), при этом отличаются значительно большей безопасностью, чем фторированные препараты предыдущего поколения (триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид и др.).

Риск развития побочных эффектов при стероидной терапии, ограничение длительности применения топических ГКС и ряд других факторов определили необходимость поиска новых топических средств с иммуносупрессивной активностью.

Научный поиск привел к открытию новой группы нестероидных топических противовоспалительных средств — ингибиторов кальциневрина, действие которых опосредовано ингибированием фосфатазной активности кальциневрина.

Это делает невозможным дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов. В настоящее время существуют два препарата этой группы — пимекролимус (крем 1 %) и такролимус (мазь 0,03 и 0,1 %). В ряде международных клинических исследований было продемонстрировано, что активность такролимуса значительно выше, чем активность пимекролимуса [16–18]. В связи с чем такролимус показан для лечения АД средней степени тяжести и тяжелых форм (у детей и подростков от 2 до 16 лет — мазь 0,03 %, у взрослых — мазь 0,1 %), а пимекролимус — для лечения АД легкой и средней степени тяжести (в США и Евросоюзе назначается также с 2-летнего возраста, в Российской Федерации допускается применение начиная с 3-го месяца жизни).

Однако практикующему врачу-дерматологу нередко сложно сделать выбор в существующем многообразии наружных средств для лечения АД. В связи с этим с целью систематизации подхода к выбору топических средств в последних международных руководствах по лечению АД была предложена модель ступенчатой терапии данного заболевания, согласно которой выбор средств определяется тяжестью течения АД [10, 12].

Согласно данной модели в период ремиссии АД, когда единственным проявлением заболевания является сухость кожи, показаны только базовая терапия, включающая использование смягчающих и увлажняющих средств, а также исключение контактов с триггерными факторами. При легком течении заболевания (индекс SCORAD < 15) на фоне продолжения базовой терапии проводится лечение наружными ГКС слабой или умеренной активности и/или ингибиторами кальциневрина. При среднетяжелом течении АД (индекс SCORAD 15–40) на фоне базовой терапии назначают сильные наружные ГКС и/или ингибиторы кальциневрина, а также УФО-облучение. При тяжелом течении АД (индекс SCORAD > 40) показана системная терапия или ПУВА-терапия на фоне наружного применения ГКС и/или ингибиторов кальциневрина и базовой терапии (рис. 1).

Помимо названных средств, при АД любой степени тяжести может быть показано местное

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ АД



Рис. 1. Ступенчатая модель выбора терапии атопического дерматита

применение антибактериальных и/или противогрибковых средств, поскольку роль бактериальных и грибковых антигенов, в частности суперантигенов золотистого стафилококка, в патогенезе АД на сегодняшний день считается доказанной.

У больных АД из-за сниженной антимикробной резистентности отмечается высокая обсемененность кожных покровов золотистым стафилококком. *S. aureus* может высеваться у 55–75 % больных с видимо непораженной кожи, у 85–91 % пациентов из очагов лихенификации, у 80–100 % больных из экссудативных очагов поражения кожи. Для сравнения: у лиц, не страдающих АД, данный микроорганизм обнаруживается на коже лишь у 5 %. Кроме того, у больных АД достоверно чаще выявляется колонизация кожи грибами родов *Malassezia* и *Candida*, которые также могут служить источником сенсибилизации [19–25].

В соответствии с европейскими рекомендациями антибактериальную терапию следует назначать только при наличии признаков вторичного инфицирования [10]. В ряде клинических ис-

следований было продемонстрировано, что эффективность сочетанного местного применения антибиотиков и ГКС выше, чем изолированного применения, исходя из этого в некоторых случаях целесообразно назначение комбинированных препаратов [23, 24].

На основании описанной выше ступенчатой модели лечения компанией «Астеллас» была разработана концепция этапного подхода к наружной терапии АД. В указанную модель наружной терапии АД входят серия смягчающих и увлажняющих средств «Локобейз», топический глюкокортикостероид «Локоид» (гидрокортизона 17-бутират), комбинированный препарат «Пимафукорт» (неомицин + натамицин + гидрокортизон) и ингибитор кальциневрина «Протопик» (такролимус).

Наличие такой гаммы продуктов позволило сформировать концепцию наружной терапии АД, полностью отвечающую современным международным рекомендациям. Данная концепция получила название SkinSense (рис. 2).

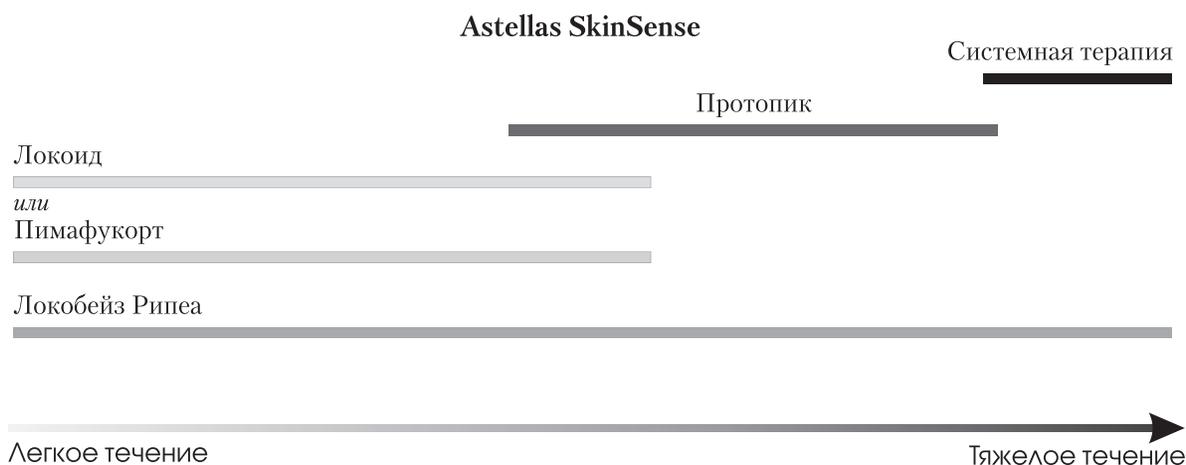


Рис. 2. Концепция SkinSense

Основными компонентами эпидермального липидного барьера являются церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты. Это объясняет тот факт, что наружные средства, имеющие в своем составе указанные компоненты в физиологическом соотношении, значительно ускоряют восстановление эпидермального барьера. С учетом этих знаний было разработано средство «Локобейз Рипеа», в состав которого входят церамид III, холестерин и свободные жирные кислоты в физиологическом соотношении. Данное средство содержит 63 % липидов и имеет форму эмульсии «вода-в-масле», что наилучшим образом отвечает задаче ухода за атопичной кожей, склонной к особой сухости.

Помимо эссенциальных липидов, восстанавливающих структуру эпидермального барьера, «Локобейз Рипеа» содержит вазелин и жидкий парафин, обеспечивающие окклюзионный эффект и уменьшающие трансэпидермальную потерю воды. В состав средства входит также глицерин, который является гидратантом и удерживает воду в роговом слое эпидермиса, оказывая увлажняющий и смягчающий эффект. Содержащиеся наночастицы твердого парафина улучшают косметические свойства и способствуют переносу эссенциальных липидов в глубокие слои эпидермиса, что обуславливает продолжительность действия до 24 ч. Наличие трометамин поддерживает необходимый уровень pH (слабокислая), оптимальный для восстановления кожного барьера.

Одним из важных преимуществ «Локобейз Рипеа» является отсутствие консервантов, красителей и отдушек, что минимизирует риск развития контактных аллергических реакции у больных АД.

Эффективность применения «Локобейз Рипеа» при АД была подтверждена в ряде клинических исследований, отметивших уменьшение курсовой дозы топических ГКС при совместном их применении с данным эмолиентом [28–32].

«Локоид» (0,1 % гидрокортизона 17-бутират) содержит гидрокортизон, этерифицированный масляной кислотой в положении C17. Согласно Европейской классификации (J.A. Miller, D.D. Munro, 1980), данный препарат относится к группе сильных топических ГКС.

Благодаря высокому содержанию липидов роговой слой служит резервуаром для гидрокортизона бутирата. После местного нанесения гидрокортизона 17-бутират поглощается кожей, где, как полагают, он быстро и в значительной степени превращается в менее активную форму, гидрокортизона 21-бутират. На следующем этапе это соединение распадается до гидрокортизона и масляной кислоты. Так как «Локоид» ак-

тивно метаболизируется в коже, его эффекты ограничены лишь эпидермисом, и системная абсорбция исходного ГКС остается минимальной. С этим связана низкая частота развития нежелательных реакций при применении «Локоида» по сравнению с фторированными ГКС.

По соотношению эффективность/безопасность данный препарат заслуживает внимания, так как обладает безопасностью на уровне гидрокортизона, являющегося слабым ГКС (первый класс), и при этом активностью, соответствующей третьему классу (сильный ГКС). Он не угнетает функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей и не подавляет синтез коллагена фибробластами [33–35].

Среди лекарственных форм «Локоида» на российском рынке сейчас представлена только мазь, однако на регистрации в Фармакологическом комитете находятся крем, липокрем и креоло.

«Локоид Липокрем» представляет собой эмульсию типа «масло-в-воде», содержащую 70 % липидов и 30 % воды и обладающую свойствами и крема, и мази. Высокое содержание липидов придает «Липокрему» свойства, сравнимые с мазью в плане восстановления барьерной функции кожи и уменьшения ее сухости. Содержание воды обеспечивает косметические свойства, характерные для крема: отсутствие пятен после нанесения, легкая смываемость.

«Локоид Креоло» представляет собой суспензию типа «масло-в-воде», содержащую 85 % воды и 15 % липидов. Суспензию «масло-в-воде» считают кремом при высоком содержании липидов или молочком — при низком. «Локоид Креоло» не относится ни к одной из этих категорий. Для его описания был принят термин «креоло», то есть кремовый лосьон. Он предназначен для использования на обширных поверхностях эксудативного поражения кожи и для применения на коже с волосным покровом.

«Локоид» разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста, может применяться на участках кожи, способных к высокой абсорбции (лицо, складки), а также наноситься на обширные поверхности тела. Препарат применяется 1–3 раза в день.

В случае если АД протекает с признаками вторичного инфицирования, целесообразно применение комбинированного препарата «Пимафукорт». Данный препарат выпускается в форме крема и мази, содержащих в 1 г препарата 10 мг фунгицидного агента натамицина, 3,5 мг антибиотика неомицина и 10 мг глюкокортикостероида гидрокортизона. Подобный состав обеспечивает широкий спектр антибактериального и фунгицидного действия, включая грамположи-

тельную и грамотрицательную бактериальную флору, а также дрожжевые, дрожжеподобные и плесневые грибы, в сочетании с противовоспалительным эффектом. Крайне низкая абсорбция натамицина и неомицина сводит к минимуму риск побочных эффектов, а гидрокортизон считается самым безопасным среди ГКС, что дает возможность применять «Пимафукорт» на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки), при беременности, у детей младшего возраста. В ряде клинических исследований продемонстрированы эффективность и безопасность данного препарата [42–47].

«Протопик» (такролимус мазь 0,1 % и 0,03 %) — наиболее активный представитель новой группы препаратов — ингибиторов кальциневрина. Предназначен для лечения АД средней тяжести и тяжелого течения, в том числе стероидрезистентных форм. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что «Протопик» обладает эффективностью, сравнимой с таковой сильных ГКС, при этом лишен присущих ГКС побочных эффектов (в частности, не вызывает атрофии кожи) [36–39].

Эти свойства обеспечивают возможность нового подхода — поддерживающей терапии АД в

период ремиссии, когда «Протопик» назначается дважды в неделю в течение длительного времени. Эффективность данной схемы лечения была подтверждена в рамках масштабных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (проект CONTROL), в ходе которых дети и взрослые получали лечение «Протопиком» в течение 12 мес. И у взрослых, и у детей поддерживающая терапия привела к высокодостоверному ( $p < 0,001$ ) увеличению продолжительности ремиссии и уменьшению числа обострений [40, 41].

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что концепция SkinSense — новый ценный инструмент в руках практикующих дерматологов, позволяющий индивидуально подбирать наружную терапию для больных с АД. Имея в своем распоряжении полную линейку наружных средств с многообразием лекарственных форм наряду с алгоритмом их выбора, врач сможет делать более обоснованный выбор наружной терапии исходя из индивидуальной клинической картины, что в свою очередь повлечет повышение эффективности лечения и качества жизни пациентов.

## Список литературы

- Handbook of Atopic Eczema / Ed. by Ring J., Przybilla B., Ruzicka T.— 2nd ed.— Springer, Heidelberg, 2006.
- Ring J. Allergy in Practice.— Springer, Heidelberg, 2004.
- Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2004.— Vol. 113.— P. 832–836.
- Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под ред. Хайтова Р.М. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
- Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2009.— Aug 31.
- Anonymous. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee // *Lancet.*— 1998.— Vol. 351.— P. 1225–1232.
- Carrol C.L., Balkrishnan R., Feldman S.R. et al. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family and society // *Pediatr. Dermatol.*— 2005.— Vol. 22.— P. 192–199.
- Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol. (Stokh).*— 1980.— Vol. 92 (suppl.).— P. 44–47.
- Oranje A.P., Glazenburg E.J., Wolkerstorfer A., de Waard-van der Spek F.B. // *Br. J. Dermatol.*— 2007.— Vol. 157, N 4.— P. 645–648.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. // *Allergy.*— 2006.— Vol. 61.— P. 969–987.
- Werfel T., Aberer W., Augustin M. et al. // *JDDG.*— 2009 (suppl. 1).— S1–S46.
- Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. // *JEADV journal compilation.*— 2009.— Aug.
- Mao-Qiang M., Feingold K.R., Thornfeldt C.R., Elias P.M. // *J. Invest. Dermatol.*— 1996.— Vol. 106.— P. 1096–1101.
- Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y. et al. // *J. Invest. Dermatol.*— 2009.— Vol. 129.— P. 1892–1908.
- Кочергин Н.Г. // *Consilium Provisorum.*— Т. 2, № 4.
- Luger T., Van Leent E.J., Graeber M., Hedgecock S. et al. // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 144.— P. 788–794.
- Fleischer A.B. Jr., Abramovits W., Breneman D., Jaracz E. // *J. Dermatol. Treat.*— 2007.— Vol. 18, N 3.— P. 151–157.
- Ashcroft D.M., Dimmock P., Garside R. et al. // *BMJ.*— 2005.— Vol. 5, N 330 (7490).— P. 516.
- Leyden I.I., Marples R.R., Kligman A.M. // *Br. J. Dermatol.*— 1974.— Vol. 90.— P. 525–530.
- Remitz A., Kyllonen H., Gran kind H., Reitamo S. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2001.— Vol. 107.— P. 196–197.
- Cho S.H., Strickland I., Tomkinson A., Fehring A.P. et al. // *J. Invest. Dermatol.*— 2001.— Vol. 116.— P. 658–663.
- Foster T.J., Hook M. // *Trends Microbiol.*— 1998.— Vol. 6.— P. 484–488.
- Cho S.H., Strickland I., Boguniewicz M., Leung D.Y. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2001.— Vol. 108.— P. 269–274.
- Morishita Y., Tada J., Sato A. et al. // *Clin. Exp. Allergy.*— 1999.— Vol. 29.— P. 1110–1117.
- Faergemann J. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 2002.— Vol. 15.— P. 545–63.
- Leyden J.J., Kligman A.M. // *Br. J. Dermatol.*— 1977.— Vol. 96.— P. 179–87.
- Nilsson E.J., Henning C.G., Magnusson J. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 27.— P. 29–34.
- Kucharekova M., Schalkwijk J., VanDe Kerkhof P.C. et al. // *Contact Dermatitis.*— 2002.— Vol. 46, N 6.— P. 331–338.
- Berardesca E., Barbaresi M., Veraldi S., Pimpinelli N. // *Contact Dermatitis.*— 2001.— Vol. 45.— P. 280–285.
- Kawashima M. // *Skin Research.*— 2002.— Vol. 1.— P. 338–346.

31. Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н., Короткий Н.Г. // *Вопр. практич. педиатри.*— 2009.— Т. 4, № 4.— С. 21—25.
32. Елисютина О.Г., Лапшин Н.Н., Филимонова Т.М. и др. // *Рос. аллергол. журн.*— 2009.— № 4.— С. 75—81.
33. Saarni H. et al. // *Br. J. Dermatol.*— 1980.— Vol. 103.— P. 167—173.
34. Eichenfield L. et al. // *Pediatric. Dermatol.*— 2007.— Vol. 24, N 1.— P. 81—84.
35. Marten R.H. et al. // *Dermatologica.*— 1980.— Vol. 160.— P. 261—269.
36. El-Batawy M.M.Y., Bosseila M.A.W., Mahsali H.M., Hafez V.S.G.A. // *J. Dermatol. Science.*— 2009.— Vol. 54.— P. 76—87.
37. Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. // *JEADV.*— 2002.— Vol. 16.— P. 100—114.
38. Assman T., Horney B., Ruzicka T. // *Exp. Opin. Pharmacother.*— 2001.— Vol. 2, N 7.— P. 1167—1175.
39. Rustin M.H.A. // *BJD.*— 2007.— Vol. 157.— P. 861—873.
40. Thaci D., Reitamo S., Ensenat M.A.G. et al. // *BJD.*— 2008.— Vol. 159.— P. 1348—1356.
41. Wollenberg A., Reitamo S., Atzori F. et al. // *Allergy.*— 2008.— Vol. 63.— P. 742—750.
42. Pasyk K., Laskownicka Z., Zemburowa K., Porebska A. // *Mykosen.*— 1976.— Vol. 19, N 7.— P. 241—246.
43. Galonaki S. // *Landarzt.*— 1967.— Vol. 20, N 43 (35).— P. 1748—1749.
44. Jaeschke H., Heineke E. // *Munch. Med. Wochenschr.*— 1968.— Vol. 110.— P. 2592—2595.
45. Nosko L. // *Wien Med Wochenschr.*— 1970.— Vol. 120.— P. 574—577.
46. Хлебникова А.Н. // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2007.— № 2.— С. 79—83.
47. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2007.— № 4.— С. 25—29.

А.О. Кубанова, Д.В. Прошутинська, Л.В. Текучева, І.Н. Авдієнко

## Інтегральний підхід до зовнішньої терапії atopічного дерматиту

Викладено сучасні уявлення про тактику ведення хворих на atopічний дерматит. Продемонстровано провідну роль зовнішньої терапії з покроковим застосуванням зволожувальних і пом'якшувальних засобів базової терапії, топічних глюкокортикостероїдів та інгібіторів кальциневрину.

A.A. Kubanova, D.V. Proshutinskaya, L.V. Tekucheva, I.N. Avdiyenko

## Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis

The article describes the current concepts of patient management tactics for patients suffering from atopic dermatitis. It also shows the leading role of the external therapy with the step-by-step administration of moisturizing and softening drugs of the baseline therapy, topical glucocorticoids and calcineurin inhibitors.



К.В. Семенуха<sup>1</sup>, О.В. Горбенко<sup>2</sup>,  
О.А. Ковальська<sup>3</sup>, О.М. Семенуха<sup>4</sup>, О.А. Салей<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Дніпропетровська державна медична академія

<sup>2</sup> ДУ «Інститут стратегічних досліджень МОЗ України», Київ

<sup>3</sup> Міська лікарня № 17, м. Дніпропетровськ  
(центр надання дерматовенерологічної допомоги)

<sup>4</sup> Дніпропетровська центральна районна лікарня

## Практичний погляд на застосування топічних глюкокортикостероїдів для лікування стероїдчутливих дерматозів

### Ключові слова

Топічні глюкокортикостероїди, профіль безпечності, «Кутівейт™», «Дермовейт™», стероїдчутливі дерматози.

Синтез глюкокортикоїдів, що відбувся у середині минулого сторіччя, та розроблення адекватних лікарських форм для загального та місцевого застосування мали революційний вплив на базисне лікування у багатьох галузях медицини, зокрема й у дерматології. Потужний комбінований протизапальний ефект топічних глюкокортикостероїдів (ТГКС) зробив їх засобами першого вибору для лікування стероїдчутливих дерматозів (СЧД), тому в багатьох країнах вони займають провідне місце серед призначень дерматологів та лікарів загальної практики [5, 16].

В Україні топічні глюкокортикостероїди представлено шістьма поколіннями різних засобів, які суттєво відрізняються за стереохімічною будовою, фармакологічними та фармацевтичними властивостями, активністю щодо запального процесу, профілем безпеки та іншими характеристиками, що вдосконалювалися протягом останніх шістдесяти років. Галогенізація (приєднання до молекули ТГКС атомів фтору або хлору в різних положеннях), етерифікація, додаткова циклізація та приєднання в окремих положеннях метильних, карбонільних, карбоксильних або тіолових радикалів водночас зумовлювали модифікацію властивостей топічного стероїда, набуття нових цінних якостей [1, 22]. Сьогодні в арсеналі лікаря-дерматолога є широкий арсенал ТГКС останніх поколінь, які поєднують у собі потужну фармакологічну дію та оптимальні профілі безпечності й переносності.

На жаль, деякі дерматологи, не кажучи вже про лікарів загальної практики та сімейних ліка-

рів, не дуже переймаються питанням, у чому полягає різниця між десятками ТГКС, що є на фармацевтичному ринку України. Добре, коли лікар розуміє, що на різних етапах патологічного процесу потрібні різні лікарські форми, що треба чітко усвідомлювати всі можливі проблеми в процесі призначення ТГКС і аргументовано та професійно роз'яснювати все це пацієнтові.

У 70–80-ті роки минулого століття «народні» мазі тріамцинолону, флуцинолону та флу-метазону набули особливо широкої популярності серед населення з усіма наслідками, що випливали з цієї ситуації. Тоді безконтрольно використовували зазначені ТГКС, які вільно відпускали в аптечних закладах, пацієнти завдяки зручності місцевих лікарських форм та їхній цінній доступності вдавалися до самопризначень, без лікарського контролю. Захоплення ТГКС другого-третього поколінь призвело до почастішання звернень до лікарів стосовно побічних ефектів як місцевого, так і системного характеру, що лягло в основу формування негативного ставлення спеціалістів до галогенізованих ТГКС і пошуку альтернатив з прийнятнішим профілем безпеки. Водночас негалогенізовані ТГКС ранніх поколінь (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон) набули також широкого застосування, особливо в педіатричній практиці, але зарахування цих засобів до слабких відповідно зменшувало вимоги й до профілю безпеки. З цієї причини в літературі значно менше повідомлень стосовно серйозних системних побічних ефектів негалогенізованих ТГКС

ранніх поколінь. Слід додати і некоректну рекламну інформацію, поширювану серед лікарів та пацієнтів, щодо побічного впливу на шкіру галогенізованих ТГКС. Це інформація, яка не має жодного реального підґрунтя щодо сучасних препаратів п'ятого та шостого поколінь. У 90-х роках ХХ століття спостерігався вже не «стероїдний бум», а стероїдофобія, причому не лише серед хворих.

ТГКС п'ятого і шостого поколінь покликані змінити ситуацію, оскільки набули найбільшого поширення у світовій клінічній практиці з огляду на співвідношення високої активності й оптимального профілю безпеки. Незалежно від вмісту в молекулах сучасних ТГКС атомів фтору або хлору частота виникнення таких типових для ТГКС побічних ефектів, як атрофія шкіри та пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, є низькою поряд із суттєвою проти-запальною та імуносупресивною активністю [6, 7, 11, 15, 18, 21, 23].

Мета роботи — оцінити фармакологічні та клінічні параметри ТГКС п'ятого (клубетазолу пропіонату — «Дермовейту™») та шостого (флютиказону пропіонату — «Кутівейту™») поколінь у світлі практичного застосування цих ТГКС при СЧД, а також визначити місце і роль різних лікарських форм цих ТГКС у лікуванні цієї патології.

## Матеріали та методи

Науково-доказова інформація в системах PubMed та Accessdata FDA, а також аналітична документація щодо клініко-фармакологічних властивостей клубетазолу пропіонату («Дермовейту™») та флютиказону пропіонату («Кутівейту™»); експертна думка, що ґрунтується на понад десятирічному досвіді застосування цих засобів у пацієнтів зі СЧД, аналізі конкретних клінічних випадків.

В основі всіх ТГКС, як і будь-яких стероїдних субстанцій, лежить матриця циклопентанпергідрофенантрени з номерними положеннями атомів вуглецю. Принциповою особливістю всіх ТГКС є наявність ОН-групи в положенні С11 — ознака топічної активності. Глюкокортикоїдну активність молекули ТГКС посилює подвійний зв'язок у положенні С1 та метильна група в положенні С16. Особливою властивістю є наявність атомів фтору або хлору в положеннях С6 і/або С9 В-кільця, що значно посилює ліпофільність молекули, її метаболічну стабільність у тканинах та силу зв'язування зі специфічними рецепторами. Ці ж якості посилюються, якщо галогени є і в інших положеннях — С17, С20 та С21, а також за рахунок приєднання в цих поло-

женнях бокових ланцюгів вищих органічних кислот — пропіонової, масляної, капронової, валеріанової тощо [1, 14, 28].

Клубетазолу пропіонат — яскравий представник п'ятого покоління ТГКС, розроблення якого тривало протягом вісімдесятих років минулого століття. Наразі клубетазолу пропіонат лишається найактивнішою молекулою ТГКС, яка належить до IV класу за класифікацією Miller&Munro (дуже сильні ТГКС) [2, 4]. Серед стереохімічних особливостей молекули клубетазолу пропіонату слід назвати такі: наявність атома фтору в положенні В9 та заміщення карбонільної групи атомом хлору в положенні D21. Це зумовлює виражену ліпофільність молекули, її метаболічну стабільність, а також особливо сильне і тривале зв'язування зі специфічним внутрішньоклітинним рецептором [14]. Так, показник відносної спорідненості клубетазолу пропіонату до рецептора, який визначається афінністю, силою зв'язування та періодом напіврозпаду комплексу ТГКС-рецептор, у 63 рази більший еталонного значення для дексаметазону (відповідно 6300 та 100 одиниць) [28]. Саме це зумовлює особливу фармакологічну активність клубетазолу пропіонату, що дає змогу застосовувати цей засіб для лікування і тяжких запальних уражень шкіри.

Клубетазолу пропіонат наразі застосовують у терапії дерматозів за принципом «потужного старту», що полягає в першочерговому призначенні найсильнішого ТГКС з подальшим переходом до лікування сильним або помірно сильним засобом [4, 8, 10]. Такий підхід обґрунтований з огляду на високу протизапальну та імуносупресивну активність клубетазолу пропіонату, що успішно застосовується при псоріазі, червоному пласкому лишаї та тяжкій екземі [12, 23, 27]. Наприклад, у США клубетазолу пропіонат у вигляді різних лікарських форм (крем, мазь, лосьйон, піна) є найпоширенішим ТГКС для лікування псоріазу [20].

Максимальна тривалість терапії клубетазолу пропіонатом не повинна перевищувати 4 тижні, оптимальний курс зазвичай становить 1–2 тижні, після чого доцільний перехід на менш потужний ТГКС. Якщо після чотирьох тижнів лікування клубетазолу пропіонатом позитивної клінічної динаміки не досягнуто, потрібно переглянути діагноз або тактику лікування [2]. Препарат можна нанести на шкіру обличчя і/або інтертригінозні ділянки, але в цих випадках слід пам'ятати, що курс терапії має бути якомога коротшим. Слід зазначити, що за оцінкою Німецького дерматовенерологічного товариства, відносний терапевтичний індекс клубетазолу пропіонату становить 1,5 (відношення максимальних

серед досліджених ТГКС показників ефективності — 27 балів і побічних ефектів — 17 балів [9]. Водночас низка ТГКС, які завжди вважали безпечними та ефективними, відповідно до цього аналізу дістали нижчий відносний терапевтичний індекс: бетаметазону валерат — 1,2, гідрокортизону-17 бутират — 1,4, триамцинолону ацетонід — 1,1, гідрокортизон — 1 [9]. Можна зробити висновок, що важливе для кожного лікаря співвідношення переваг конкретного ТГКС та ризику від його застосування у клобетазолу пропіонату лишається в межах оптимального.

Флютиказону пропіонат — ТГКС шостого покоління, що належить до окремої підгрупи карбогіоатів і містить у молекулі подібну тіоєфірну групу в положенні С20 [28]. Це значно посилює природну ліпофільність і можливість проникнення крізь шари шкіри людини, а також силу зв'язування зі специфічними ТГКС-рецепторами (відносна спорідненість до рецепторів у 17,3 разу перевищує еталонне значення дексаметазону) [6, 28]. Особливе розташування тіоєфірного радикалу під площиною кільця D, а не над ним, як це спостерігається у більшості ТГКС із заміщеними положеннями С17, С20 та С21, зумовлює швидкий ферментативний гідроліз молекули ФП до неактивних карбоксильованих дериватів у печінці та несистемність дії [1, 3, 6]. Цим фактом можна пояснити непригнічення ендogenous кортизолу в тесті з косинтропіном навіть у разі нанесення місцевих форм флютиказону пропіонату на великі поверхні тіла (понад 60 %) [11, 17].

Флютиказону пропіонат належить до сильних ТГКС (клас III за класифікацією Miller — Munro). За вираженої активності він має дуже низькі атрофогенний потенціал, частоту пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та алергійний потенціал [9]. Відповідно, терапевтичний індекс флютиказону пропіонату є одним з найвищих серед ТГКС [3, 24]. В Україні флютиказону пропіонат («Кутівейт™») — єдиний серед сильних ТГКС, дозволений для застосування від 3-місячного віку за широким колом показань [3]. Також це один з небагатьох сильних ТГКС, який можна використовувати в інтермітуючому режимі тривалий час (24–48 тижнів) без збільшення частоти місцевих або системних побічних ефектів [17, 19, 26]. Велике багатоцентрове дослідження із застосуванням крему (0,05 %) та мазі (0,005 %) флютиказону пропіонату в підтримувальній терапії atopічного дерматиту протягом 16 тижнів продемонструвало значне зниження ризику виникнення рецидивів — відповідно у 5,8 та 1,9 разу порівняно з плацебо [25]. В іншому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні з вико-

ристанням інтермітуючого режиму застосування 0,05 % крему флютиказону пропіонату разом з емоліентами протягом 48 тижнів знижувалася частота рецидивів atopічного дерматиту в 7,7 разу порівняно з плацебо. Режим було розцінено як ефективний та безпечний для пацієнтів від 3 місяців до 65 років [13].

Відомо, що необхідною умовою належної фармакологічної дії ТГКС на рівні епідермісу та дерми є цілісність міжклітинних ліпідних прошарків, а також водно-ліпідний баланс [1]. Епідермальні ліпіди є своєрідним середовищем для розчинення активної гормональної субстанції та її основоутворювачів, забезпечення умов для поступової penetрації ТГКС у глибші шари шкіри. З цієї причини курс терапії ТГКС обов'язково поєднують з фоновим застосуванням емолієнтів, у деяких випадках ці засоби входять до складу лікарських форм ТГКС. Основа крему «Кутівейт™» має пом'якшувальні та зволожуючі властивості (емолієнт) за рахунок таких сполук, як рідкий парафін, цетостеариловий спирт, ізопропілу міристант та імідсечовина [3]. Концентрація флютиказону пропіонату (препарат «Кутівейт™») у лікарській формі крему та мазі різна (відповідно 0,05 та 0,005 %), що зумовлено різною розчинністю/ліпофільністю активної речовини в допоміжних субстанціях та основоутворювачах і, відповідно, різним ступенем потенційної трансдермальної проникності. Отже, залежно від стадії і ступеня тяжкості дерматозу, локалізації уражень можна призначати дві форми «Кутівейту™» — крем і мазь.

Протягом 2009–2010 років проліковано 320 пацієнтів, серед яких було 40 дітей віком від 3 міс до 16 років, з різними дерматозами. Для комплексного лікування застосовувано ТГКС п'ятого (клобетазолу пропіонат — «Дермовейт™») та шостого (флютиказону пропіонат — «Кутівейт™») покоління. Диференційоване призначення окремих топічних форм — крему або мазі ТГКС різних класів («Дермовейту™» або «Кутівейту™») — наведено на рис. 1–5.

Дуже важливо, що ми мали змогу диференційовано призначати різні лікарські форми ТГКС (крем або мазь) та ТГКС різної потужності (дуже сильний — «Дермовейт™», сильний «Кутівейт™» з десятиразовою різницею в концентрації активної речовини у кремні та мазі). Пацієнтам з гострими дерматозами, різними екземами в підгострій формі, рецидивами алергодерматозів та пухирчастих дерматозів з мокнуттям у анамнезі, контактними та контактно-алергійними дерматозами, atopічними дерматитами доцільним та ефективним було призначення на першому етапі терапії крему «Кутівейт™» з варіантом подаль-



Рис. 1. Псоріатична хвороба. Лікування: мазь «Дермовейт™» з подальшим використанням мазі «Кутівейт™»



Рис. 2. Червоний плоский лишай  
Лікування: мазь «Дермовейт™» з подальшим використанням мазі «Кутівейт™»



Рис. 3. Екзема ступень. Лікування: крем «Кутівейт™» з подальшим використанням мазі «Кутівейт™»



Рис. 4. Поліморфна ексудативна еритема  
Лікування: крем «Кутівейт™»



Рис. 5. Склеродермія  
Лікування: мазь «Кутівейт™»

шої ступінчастої терапії маззю «Кутівейт™» (вміст флютиказону пропіонату в 10 разів менший та більше пролонгована дія).

Хворим на псоріаз, червоний плаский лишай, нейродерміти, хронічні екземи з ліхеніфікацією та алергодерматози без гострих виявів одночасно із загальною терапією було призначено «Кутівейт™» у вигляді мазі, що давало змогу адекватно і доволі швидко перевести патологічний процес у фазу регресу.

Пацієнтам з тяжкими шкірними ураженнями — пухирчаткою, багатоформною еритемою, псоріатичною еритродермією, поширеним псоріазом, декомпенсованими екземами та atopічними дерматитами, іншими складними СЧД на першому етапі призначали мазь «Дермовейт™» (клобетазолу пропіонат), активність якої у десятки разів більша за відповідний показник «Кутівейту™» та негалогенізованих ТГКС. Це давало змогу швидко зупинити запальний процес і досягти стабілізації, з подальшим ступінчастим переходом на лікування маззю «Кутівейт™». Термін призначення «Дермовейт™» завжди був коротким, 1–2 тижні, проте ефективним і доцільним, зважаючи на стан пацієнтів. Лікар повинен чітко і толерантно роз'яснювати пацієнту, що «Дермовейт™» є засобом потужної дії, дає швидкий ефект, однак призначати його можна лише на обмежений термін і лише під контролем медичного персоналу. Це своєрідна профілактика подальшого самолікування пацієнтами, які намагаються досягти швидкого результату без певних зусиль.

Усі пацієнти, які проходили лікування із застосуванням у комплексній терапії «Дермовейт™» і «Кутівейту™», не мали жодного побічного ефекту, переносили місцеве лікування добре. Вміст у мазях «Кутівейт™» та «Дермовейт™»

емолієнт-комплексу сприяв ефективному проникненню активної субстанції до зони запалення та за рахунок пролонгованого зволоження шкіри забезпечував комфортність лікування. Усі пацієнти, а особливо ті, хто страждав від хронічного дерматозу, із задоволенням відзначали текстуру мазей та швидке поглинання їх шкірою, що давало відчуття комфорту. Ми забезпечували поступовий перехід до включення в подальше місцеве лікування моноемолієнтів, що є важливим етапом як ступінчастої, так і дуалтерапії.

Призначаючи пацієнтам ТГКС п'ятого покоління — «Дермовейт™» мазь (клобетазолу пропіонат) та ТГКС шостого покоління — «Кутівейт™» крем або мазь (флютиказону пропіонат), ми мали змогу лікувати СЧД на всіх етапах патологічного процесу зі швидким ефектом і високим терапевтичним комплаєнсом.

Наявність у арсеналі дерматолога-практика ефективних ТГКС з високим профілем безпеки, лікарські форми яких дають змогу призначати ці засоби як терапію СЧД першої лінії, підтримувальну та інтермітуючу терапію, допомагає досягти певних успіхів у лікуванні як первинних пацієнтів, так і пацієнтів з тривалим перебігом СЧД, налаштованих щодо терапії ТГКС упереджено.

Комплексне поетапне призначення ТГКС з урахуванням їхньої потужності й лікарської форми — це сфера професіоналізму та ерудиції лікаря, показник його вміння швидко та ефективно допомагати хворому на сучасному рівні. А унікальне поєднання високої європейської якості та безпеки з конкурентною ціною робить «Кутівейт™» і «Дермовейт™» вельми привабливими для застосування як дерматологами, так і лікарями загальної практики.

**Статтю опубліковано за підтримки  
ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»**

## Список літератури

1. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний // Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. Пер. с англ. — 2-е изд. — М., 2009.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Дермовейт.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Кутівейт.
4. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Клобетазол пропіонат в лечении хронических воспалительных дерматозов // Здоровье Украины. — 2009. — № 4. — С. 44.
5. Ломоносов К.М., Игнатъев Д.В. Топические стероиды в практике дерматолога // Consilium medicum. Дерматология. — 2009. — № 2.
6. Туркевич А.Ю., Сизон О.О. Флютиказона пропіонат: эффективный и безопасный стероид для местного лечения дерматозов // УЖДВК. — 2010. — № 1. — С. 40–50.
7. Boner A.L., Richelli C., De Stefano G. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in children with atopic dermatitis treated with clobetasone butyrate and its clinical evaluation // Int. J. Pharmacol. Ther. Toxicol. — 1985. — Vol. 23. — P. 118–120.
8. Cook-Bolden F.E., Goffe B.S., Hudson C.P. et al. Efficacy and safety results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study of clobetasol propionate spray for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis of the scalp // J. Am. Acad. Dermatol. — March 2010. — Vol. 62 (3). — P. 3368–AB140.
9. Elsner P., Kerscher M., Korting H.C. et al. Topische dermatotherapie mit glukokortikoiden — Therapeutischer Index // AWMF online 2003. — www.awmf\_leitlinien. de: AWMF-Reg. — N 013/034.1.
10. Feldman S., Yentzer B. Topical clobetasol propionate in the treatment of psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. — March 2010. — Vol. 62 (3). — P. 3369.
11. Friedlander S.F., Hebert A.A., Allen D.B. Fluticasone

- Pediatrics Safety Study Group: Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months // J. Am. Acad. Dermatol.— 2002.— Vol. 46.— P. 387–393.
12. Guidelines on the management of atopic eczema; Primary Care dermatology Society & British Association of dermatologists, 2006.
  13. Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // Br. J. Dermatol.— 2002.— Vol. 147.— P. 528–537.
  14. Hogger P. Comparison of the tissue affinity of glucocorticoids to human lung, nasal, and skin tissue in vitro // Arzneimittelforschung.— 2001.— Bd. 51.— S. 825–831.
  15. Johnson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate // Int. Arch. Allergy Immunol.— 1995.— Vol. 107.— P. 439–440.
  16. Katz H.I. Topical corticosteroids // Dermatol Clin.— 1995.— Vol. 13.— P. 805–815.
  17. Kirkup M.E., Birchall N.M., Weinberg E.G. et al. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children — Two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream // J. Dermatol. Treat.— 2003.— Vol. 14.— P. 141–148.
  18. Korting H.C., Kerscher M.J., Schofer-Korting M. Topical glucocorticoids with improved benefit/risk ratio: do they exist? // J. Am. Acad. Dermatol.— 1992.— Vol. 27.— P. 87–92.
  19. Lebowohl M.G., Tan M.H., Meador S.L., Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% on patients with psoriasis of the face and intertriginous areas // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 44.— P. 77–82.
  20. Pearce D.J., Stealey K.H., Balkrishnan R. et al. Psoriasis treatment in the United States at the end of 20th century // Int. J. Dermatol.— 2006.— Vol. 45.— P. 370–374.
  21. Pels R., Sterry W., Lademann J. Clobetasol propionate — where, when, why? // Drugs today (barc).— 2008.— Vol. 44 (7).— P. 547–557.
  22. Phillipps G.H. Structure activity relationships of topically active steroids: The selection of fluticasone propionate // Respir. Med.— 1990.— Vol. 84.— P. 19–23.
  23. Prawer S.E., Katz H.I. Guidelines for using superpotent topical steroids // Am. J. Fam. Physician.— 1990.— Vol. 41 (5).— P. 1531–1538.
  24. Roeder A. et al. safety and efficacy of fluticasone propionate in the topical treatment of skin diseases // Skin. Pharmacol. Physiol.— 2005.— Vol. 18.— P. 3–11
  25. Spencer C.M., Wiseman L.R. Topical fluticasone propionate: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders // Bio-drugs.— 1997.— Vol. 7.— P. 318–334.
  26. Thomas K.S., Armstrong S., Avery A. et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema // BMJ.— 2003.— Vol. 30.— P. 768.
  27. Warino L., Balkrishnan R., Feldman S.R. Clobetasol propionate for psoriasis: are ointments really more potent? // J. Drugs dermatol.— 2006.— Vol. 5 (6).— P. 527–532.
  28. Wiedersberg S., Leopold C.S., Guy R.H. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids // Eur. J. Pharm. and Biopharm.— 2008.— Vol. 68.— P. 453–466.

К.В. Семенуха, А.В. Горбенко, О.А. Ковальская, О.М. Семенуха, О.А. Салей

## Практический взгляд на применение топических глюкокортикостероидов для лечения стероидчувствительных дерматозов

За долгие годы применения топических глюкокортикостероидов среди специалистов и пациентов сложились стереотипы относительно неудовлетворительного профиля безопасности галогенизированных препаратов, как и высокоактивных топических глюкокортикостероидов последних поколений. В статье рассмотрены фармакологические свойства и данные о клинической эффективности, безопасности и комплаентности ТГКС пятого (клобетазола пропионат — «Дермовейт™») и шестого (флутиказона пропионат — «Кутивейт™») поколений на основе анализа мировой литературы и собственного опыта авторов в лечении пациентов со стероидчувствительными дерматозами.

K.V. Semenukha, O.V. Gorbenko, O.A. Koval'ska, O.M. Semenukha, O.A. Saley

## The topical corticosteroids' administration for the treatment of steroid-sensitive dermatoses: a practical view

For long-term period of topical corticosteroids' usage stereotypes regarding unsuccessful safety profile of halogenated topical corticosteroids as well as high-potent medicines of last generations have formed in patients' and doctors' mind. Pharmacological characteristics, clinical data on efficacy, safety and therapeutical compliance of topical corticosteroids of fifth (clobetasol propionate — *Dermovate*™) and sixth (fluticasone propionate — *Cutivate*™) generations are presented in the article based on the analysis of world scientific literature and own authors' experience in treatment of patients suffered from the steroid-sensitive dermatoses.



Т.В. Святенко<sup>1</sup>, Н.Д. Гетало<sup>2</sup>, Л.Н. Трифонова<sup>2</sup>,  
Л.А. Малегина<sup>2</sup>, В.К. Шляхова<sup>2</sup>,  
Л.А. Андриуца<sup>3</sup>, Н.В. Михайлец<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Днепропетровская медицинская академия

<sup>2</sup> Днепропетровский ОКВД

<sup>3</sup> Медсанчасть ОАО «Днепрошина»

<sup>4</sup> 17-я городская больница г. Днепропетровска

## Крапивница: проблемы ведения пациентов и возможности современной терапии

### Ключевые слова

Крапивница, сопутствующие заболевания, антигистаминная терапия, качество жизни, «Супрастин», «Алерзин».

Крапивница — гетерогенная группа заболеваний, для которых характерны мономорфные уртикарные зудящие высыпания. На современном этапе крапивница представляет собой не только актуальную медицинскую, но и важную социальную проблему в связи с распространенностью, отсутствием унифицированных подходов к диагностике, финансовыми затратами на терапию и реабилитацию, резким снижением качества жизни пациентов. Согласно статистическим данным, у 15–20 % населения земного шара в течение жизни наблюдается как минимум один эпизод крапивницы.

Аллергический ответ является очень сложным процессом. Известно, что еще в 1927 г. в работе Lewis продемонстрирована ведущая роль гистамина в возникновении крапивницы. Автор описал классическую «триаду Льюиса» в виде эритемы, отека и зуда, вызванной приливом крови вследствие аксон-рефлекса, опосредуемого, вероятно, веществом Р. Центральная роль в развитии разных форм крапивницы принадлежит тучным клеткам кожи. Под действием различных факторов из них высвобождаются медиаторы, вызывающие клинические симптомы заболевания. Кроме того, гистамин и простагландин D<sub>2</sub> активируют С-волокна, которые секретируют нейропептиды (субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид, нейрокинин Y, пептид, связанный с геном кальцитонина). Нейропептиды вызывают дополнительную вазодилатацию и дегрануляцию тучных клеток. Накапливающиеся в коже под влиянием хемоаттрактантов (L<sub>t</sub>B<sub>4</sub>, И-5 и И-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — RANTES) лим-

фоциты, эозинофилы, нейтрофилы секретируют фактор, высвобождающий гистамин из тучных клеток. Эозинофилы являются источником эозинофильного катионного белка, вызывающего появление на коже волдырей и гиперемии. Таким образом, на сегодняшний день ученые существенно продвинулись в изучении патогенеза крапивницы и подробной детализации механизмов реализации аллергического ответа вплоть до молекулярного уровня.

Крапивница может быть симптомом самых разнообразных по механизму и прогнозу заболеваний (аутоиммунные, онкологические, системные, паразитарные). Именно этим фактом и объясняются сложности классификации, диагностики и терапии этой патологии. До настоящего времени нет единой общепринятой классификации крапивницы, а все существующие представляют собой громоздкие схемы, которые не очень удобны в практическом использовании. В предложенных классификациях крапивницу различают по продолжительности: острая и хроническая крапивница; по этиологическому признаку: физическая (крапивница, вызванная давлением, вибрационная, солнечная, холинергическая, тепловая, холодовая), дермографическая крапивница, наследственный вибрационный отек, пигментная крапивница, лекарственная крапивница; остальные виды: папулезная, инфекционная, васкулит, паранеопластическая, психогенная, эндокринная, идиопатическая и др.

Выделяют также наследственные формы крапивницы, к которым относят наследственный ангионевротический отек, нарушение метаболизма протопорфирина, синдром Шнитцлера (крапив-

ница, амилоидоз, глухота), наследственная холодовая крапивница, дефицит СЗв инактиватора.

Иногда в практике используют классификацию, в основе которой лежит патогенетический принцип: иммунологическая крапивница, аллергическая (пищевая, лекарственная, вследствие ужаления, трансфузионные реакции), анафилактикоидная, псевдоаллергическая (пищевая, лекарственная, аспириновзависимая).

Кроме того, в дифференциальной диагностике важно учитывать, что существуют другие кожные заболевания, при которых возможны уртикарные высыпания как один из клинических симптомов: уртикарный васкулит, мультиформная эритема, буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит и другие.

*Клинические проявления.* Основной морфологический элемент сыпи при крапивнице — волдырь (*urtica*). Он образуется за счет острого отека сосочкового слоя дермы. Волдыри представляют четко отграниченные, возвышающиеся над поверхностью кожи элементы размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, вплоть до гигантских размеров. Один из самых мучительных симптомов при крапивнице — зуд. Хронический зуд кожи, даже незначительно выраженный, существенно снижает качество жизни пациента, негативно воздействуя на эмоциональное состояние, вызывая нарушение сна и даже психические расстройства. Основными патогенетическими механизмами возникновения зуда и появления высыпаний является высвобождение гистамина, брадикинина, эозинофильный хемотаксический фактор, фактор активации тромбоцитов, вызывающий агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них серотонина.

Многообразие и сложность этиопатогенетических механизмов формирования крапивницы объясняет трудности в ее диагностике и терапии. К главным принципам диагностики крапивницы относятся выявление возможных этиологических причин формирования болезни. Протокол диагностики крапивницы включает: сбор анамнеза жизни и заболевания, клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные, функциональные обследования, аллергологические тесты, консультации врачей смежных специальностей.

Главными принципами терапии при крапивнице, которые отвечают европейским медицинским стандартам, являются: устранение (элиминация) причинных и провоцирующих причин; фармакотерапия; лечение основного заболевания; коррекция сопутствующих болезней; обучение пациентов и членов их семей в аллергошколах. Как указывают отечественные исследо-

ватели (Проценко Т.В., 2008), сформулировать диагностическую программу, приемлемую для всех больных крапивницей, сложно. Диагностический поиск следует индивидуализировать в зависимости от результатов анамнеза и объективного обследования. Основное лечение при идентифицированном аллергене — его элиминация. В то же время симптоматический контроль обеспечивается тремя группами лекарственных средств: антигистаминные препараты (АГП), адrenomиметики, глюкокортикостероиды.

Исходя из особенностей патогенеза, клинический эффект в терапии крапивницы оценивают по устранению симптомов: уменьшение выраженности зуда, количества волдырей, отека кожи.

Параллельно с изучением патогенеза аллергии постоянно разрабатываются новые подходы к ее лечению. На современном этапе наиболее патогенетически обоснованной группой рекомендованных при крапивнице препаратов являются антагонисты H<sub>1</sub>-рецепторов. Первоначально лекарственные средства, названные АГП I поколения, не обладали достаточной селективностью в отношении H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Это обуславливало большое количество побочных фармакологических эффектов. В основе стратегии разработки новых антигистаминных средств лежал общий принцип — изучение метаболитов, обладающих клинической эффективностью, с целью упрощения фармакокинетики, метаболизма и устранения таким образом побочных эффектов, характерных для предшественника и других метаболитов. Доказательная база использования H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов последнего поколения при хронической крапивнице довольно большая и продолжает увеличиваться. Согласно данным ряда исследований, хороший или отличный лечебный эффект H<sub>1</sub>-АГП проявляется у 44–91 % пациентов со всеми типами крапивницы и у 55 % больных хронической идиопатической крапивницей. При хронической крапивнице АГП последнего поколения оказывают положительное терапевтическое действие с наилучшим уровнем доказательности (1++) и рекомендательности (A). В руководствах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI/ARIA) отмечено, что клиническая эффективность различных антигистаминных препаратов для купирования вызванной гистамином кожной реакции прогнозируется степенью блокирования H<sub>1</sub>-рецепторов гистамина в коже при заболеваниях (крапивница и отек Квинке), провоцируемых медиаторами, где гистамин играет ведущую роль.

Левоцетиризин («Алерзин») — недавно разработанный селективный антагонист H<sub>1</sub>-рецепто-

ров; является левовращающим энантиомером или активным изомером рацемата цетиризина. В клинических исследованиях ингибиторов H<sub>1</sub>-рецепторов левоцетиризин показал аффинность к H<sub>1</sub>-рецептору в 30 раз выше по сравнению с S-энантиомером декстроцетиризином. Также левоцетиризин значительно медленнее отделяется от H<sub>1</sub>-рецептора, чем S-энантиомер. Кроме того, левоцетиризин обладает в 600 раз более высокой селективностью к рецептору H<sub>1</sub>, чем к H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, α- и β-адренорецепторам, 5HT<sub>1A</sub> и 5HT<sub>2</sub>, дофамина D<sub>2</sub>, аденозина A<sub>1</sub> и мускариновым рецепторам. Его небольшой объем распределения обеспечивает улучшенную безопасность вследствие меньшего пассажа через ГЭМ и низкого связывания с мозговыми рецепторами. Антигистаминная активность левоцетиризина была показана в исследованиях ингибирования гистаминоиндуцированных уртикарных элементов и гиперемических реакций.

Под наблюдением находилось 20 пациентов с псевдоаллергической хронической крапивницей: 12 женщин и 8 мужчин в возрасте от 19 до 55 лет. При тщательном обследовании удалось установить этиологический фактор лишь у 12 больных.

Все больные имели сопутствующие заболевания пищеварительной и гепатобилиарной сис-

тем, у некоторых пациентов была сопутствующая эндокринная патология (табл. 1).

Все больные предъявляли жалобы на уртикарные высыпания на коже и кожный зуд, нарушение сна отмечали 14 пациентов, отеки Квинке век или губ в анамнезе были у 3 больных. Длительность заболевания ХРК была от 2 до 7 лет, в среднем 3 года.

Для определения степени тяжести заболевания использована балльная система оценки признаков и симптомов, предложенная В.П. Адакевичем (2004) (табл. 2). Параметры оценивал 2 раза в день (утром и вечером) сам пациент на 1-й день лечения и после его окончания.

Все наблюдаемые больные получали комплексную терапию: неспецифическая гипоаллергенная диета, антигистаминная терапия, коррекция сопутствующей патологии (пищеварительные ферменты, средства, нормализующие моторику пищеварительного канала, коррекция дисбактериоза кишечника, средства, нормализующие функцию щитовидной железы и др.). Антигистаминную терапию проводили по следующей схеме: «Супрастин» по 1 таблетке 3 раза/сут в течение 10 дней, затем «Алерзин» по 1 таблетке в сутки в течение 1,5 мес. Как известно, начинать терапию при крапивнице необходимо с препаратов 1-го поколения, так как они обладают седативным эффектом, устраняют стимуляцию сенсорных нервных окончаний, что позволяет уменьшить чувство зуда, снять повышенную раздражительность и нормализовать сон. Выбор «Супрастина» (хлоропирамин) был обусловлен хорошим растворением в жирах действующего вещества, что обеспечивает лучшее проникновение препарата к гистаминовым рецепторам кожи в отличие от гидрофильных препаратов. Также стоит отметить, что хлоропирамин способен блокировать не только рецепторы H<sub>1</sub>, но и холинергические и серотониновые. Препарат уменьшает проницаемость сосудистого эндотелия, что ведет к уменьшению волдырной реакции кожи.

Таблица 1. Сопутствующие заболевания у больных крапивницей

Заболевание	Количество больных
Хронический гастрит и дуоденит	8
Рефлюксная болезнь	6
Хронический бескаменный холецистит	6
Дискинезия желчевыводящих путей	12
Дисбактериоз кишечника	10
Диффузное увеличение щитовидной железы	2
Аутоиммунный тиреоидит	3

Таблица 2. Оценка признаков и симптомов при крапивнице

Баллы	Зуд	Количество волдырей	Размер самого крупного волдыря, см	Нарушение сна	Ограничения в повседневной жизни
0	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
1	Слабый, едва ощутимый, легко переносится	1–6	< 1,25	Слабое, не беспокоит, сон адекватный	Слабые, не беспокоят
2	Умеренный, четко ощутимый, беспокоящий, но переносимый	7–12	1,25–2,5	Умеренное, иногда просыпается	Умеренные, несколько влияют
3	Тяжелый, трудно переносимый	> 12	> 2,5	Тяжелое, существенно влияет на сон, сон плохой	Тяжелые, существенно или полностью ограничивают

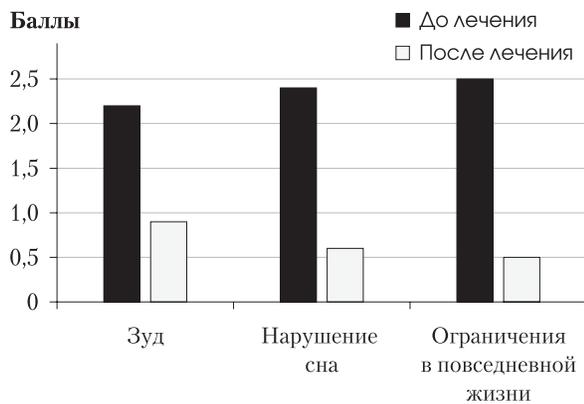


Рисунок. Динамика показателей качества жизни у больных крапивницей на фоне лечения

Устав ВОЗ характеризует здоровье как состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только как отсутствие болезней и физических недостатков. Поэтому успешное лечение больного не должно ограничиваться восстановлением или сохранением физического статуса без учета психосоциального аспекта. Для дополнительной оценки физического, эмоционального, социального статуса больного предлагается изучение качества жизни. Качество жизни — степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках общества (Н.Ю. Сенкевич). Это комплексное понятие, включающее экономические, психосоциальные, медицинские аспекты. Клиницисты всегда признавали негативное влияние кожных болезней на жизнь человека, но лишь недавно осознали, что оценка качества жизни является частью ведения больного. Недавние исследования качества жизни пациентов с хронической крапивницей выявили серьезные изменения, включающие нарушение сна, вялость, социальную изоляцию, измененную эмоциональную реактивность, проблемы на работе и дома, связанные как с самой

болезнью, так и с лечением. Поэтому мы посчитали, что при оценке эффективности лечения крапивницы одним из важных критериев может служить качество жизни. Мы проанализировали, согласно приведенному выше опроснику, на фоне терапии общий показатель оценки зуда в баллах, нарушение сна и ограничения в повседневной жизни. Динамика убедительно демонстрирует улучшение показателей качества жизни на фоне комплексной терапии больных крапивницей с включением в схему лечения «Супрастина» и «Алерзина» (рисунок).

### Выводы

В комплексное лечение больных хронической крапивницей, обусловленной неспецифической гистаминолиберацией на фоне хронических заболеваний пищеварительной и эндокринной систем, целесообразно включать комбинацию H<sub>1</sub>-блокаторов 1-го и 2-го поколений — «Супрастина» и «Алерзина». Такая комбинация позволяет в короткие сроки устранить наиболее мучительный симптом заболевания — кожный зуд — за счет липофильных свойств «Супрастина», накапливающегося в высокой концентрации в коже. Кроме того, седативный эффект этого препарата способствует нормализации ночного сна, снимает повышенную раздражительность у больных (при этом не требуется дополнительное назначение седативных препаратов). Для последующей поддерживающей антигистаминной терапии предпочтительнее использовать неметаболизируемый препарат «Алерзин», который обладает наибольшей противогистаминной активностью и хорошо проникает в кожу. Хорошая переносимость и отсутствие тахифилаксии при длительном применении позволяют рекомендовать «Алерзин» пациентам с хронической крапивницей, в том числе при длительных курсах лечения.

### Список литературы

1. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные.— М.: Медкнига, 2001.— 272 с.
2. Актуальная дерматология / Под ред. В.П. Адашкевич.— М.: Медкнига, 2000.— 302 с.
3. Белоусова Т.А. Аллергодерматозы — болезни современной цивилизации // Рус. мед. журн.— 2003.— Т. 11, № 27.— С. 1538—1542.
4. Гуцин И.С. Антигистаминные препараты: Пособие для врачей.— М., 2000.— С. 55.
5. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— С. 52—59.
6. Новикова В.И., Сергеев Ю.В., Новикова Н.Д. Клиническая эффективность кестина при лечении аллергических

7. заболеваний // Иммунология. Аллергология. Инфектология.— 2001.— № 3.— С. 58—60.
7. Общая аллергология. Т. 1 / Под ред. Г.Б. Федосеева.— СПб, 2001.— С. 42—382.
8. Пампура А.Н., Соловей Т.Н. Спектр хронических крапивниц у детей / Мат. VI российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».— М., 2007.— С. 43—44.
9. Пампура А.Н., Соловей Т.Н., Деева Т.Ф. Сочетание ангиоотека с различными формами хронической крапивницы у детей / Мат. VI российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».— М., 2007.— С. 42—43.
10. Тузлукова Е.Б. Применение H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов для лечения хронической крапивницы // Справочник поликлинического врача.— 2008.— № 14—15.— С. 9—14.

11. Феденко Ф.Е. Современные представления о крапивнице // Проблемы медицины.— 2001.— № 7–8.— С. 15–19.
12. Agraval D.K. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an antiallergic and antiinflammatory drug // Exp. Invest. Drugs.— 2001.— Vol. 10 (3).— P. 547–560.
13. Alangari A., Twarog Frank J., Mei-Chiung Shih, Lynda C. Schneider. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria // Pediatrics.— 2004.— Vol. 113.— P. 313–317.
14. Miralles Lopez J.C., Lopez Andreu F.R., Sanchez-Gascon F. et al. Cold urticaria associated with acute serologic toxoplasmosis // Allergol. Immunopathol.— 2005.— Vol. 33 (3).— P. 172–174.
15. Sackesen C., Sekerel B.E., Orhan F. et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood // Pediatr. Dermatol.— 2004.— Vol. 21 (2).— P. 102–108.
16. Santaolalla Montoya M., Martinez Molero M., Santaolalla San Juana Baeza M.L. et al. Cold urticaria: review of 12 cases // Allergol., Immunopathol.— 2002.— Vol. 30.— P. 259–262.
17. Twycross R., Greaves M.W., Handwerker H. et al. Itch: scratching more than the surface // Q. J. Med.— 2003.— Vol. 96.— P. 7–26.
18. Weidner C., Klede M., Rukwied R. et al. Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin: a microdialysis study // J. Invest. Dermatol. — 2000.— Vol. 115.— P. 1015–1020.
19. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. Guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // Allergy.— 2006.— Vol. 61.— P. 316–320.

Т.В. Святенко, Н.Д. Гетало, Л.М. Трифонова, Л.А. Малегіна,  
В.К. Шляхова, Л.А. Андриуца, Н.В. Михайлець

## Крапив'янка: проблеми ведення пацієнтів і можливості сучасної терапії

На сучасному етапі крапив'янка є не лише актуальною медичною, а й важливою соціальною проблемою у зв'язку з поширеністю, відсутністю уніфікованих підходів до діагностики, фінансовими витратами на терапію і реабілітацію, різким зниженням якості життя пацієнтів. Автори навели дані власних спостережень лікування хворих хронічною крапив'янкою, зумовленою неспецифічною гістаміноліберациєю на тлі хронічних захворювань травної і ендокринної систем. До складу комплексного лікування було введено комбінації  $H_1$ -блокаторів 1-го і 2-го покоління – «Супрастину» і «Алерзину». Аналізуючи отримані дані, автори дійшли висновку, що така комбінація є ефективною, безпечною і дає змогу в короткі терміни поліпшити показники якості життя таких пацієнтів.

T.V. Sviatenko, N.D. Getalo, L.N. Trifonova, L.A. Malegina,  
V.K. Shljahova, L.A. Andriutsa, N.V. Mihajlets

## The urticaria: problems of patients treatment and possibility of the modern therapy

Nowadays urticaria represents not only actual medical, but also an important social problem in the connection with prevalence, absence of the unified approaches to diagnostics, financial expenses of therapy and rehabilitation, decrease of the patient's life quality. Data of the self observations of treatment of patients with urticaria conditioned non-specific liberation of histamine and chronic digestive and endocrine diseases are presented by authors. In the complex treatment were used combination of  $H_1$ -blockers of the 1st and 2nd generation – *Suprastin* and *Alerzin*. Analyzing the obtained data, authors have come to a conclusion that such combination is effective, safe and allows to improve in short terms indicators of quality of life of such patients.



Р.К. Кешилева<sup>1</sup>, А.Б. Рахматов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский кожно-венерологический институт Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт дерматологии и венерологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

## Системная энзимотерапия при псориатическом артрите

### Ключевые слова

Псориаз, псориатический артрит, диагностика и лечение.

Популяционная частота псориаза составляет около 1–2 % [11, 12, 14]. Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом от единичных высыпаний в виде «дежурных элементов» до генерализованных поражений кожи (псориатическая эритродермия), а также вовлечением в патологический процесс суставного аппарата (псориатический артрит).

Псориатический артрит (ПА) чаще возникает у лиц с длительным течением дерматоза независимо от его клинической формы. Проявления ПА, как правило, возникают спустя 2–5 лет после первичных высыпаний. Намного реже встречаются случаи, когда ПА является начальным проявлением псориаза. Обычно артрит наблюдается при обострении патологического кожного процесса, хотя в некоторых случаях проявления ПА имеют самостоятельный характер [1, 3, 11, 16, 17].

Клинические проявления ПА весьма разнообразны и различной локализации, причем костно-суставные нарушения имеют воспалительный и дистрофический характер разной интенсивности и тяжести, что учитывается в классификации этого заболевания [3]. При ПА отмечается симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп, затем появляются признаки моноартрита тазобедренного сустава и поражения позвоночного столба [11, 15].

Первоначальные признаки ПА характеризуются различной интенсивности артралгиями, которые усиливаются при движении и прекращаются в состоянии покоя. Нередко болезненность отмечается не только в суставах, но и в мышцах. Патологические изменения суставов на ранних этапах развития ПА возможно диагностировать не только с помощью рентгенологических и тер-

мографических исследований, но и с использованием магнитно-резонансной томографии, позволяющей определять поражение суставного аппарата и мягких тканей [3, 11, 15, 18].

Для лечения больных ПА применяют нестероидные противовоспалительные средства [14, 17], кортикостероидные препараты [3, 12, 14], иммуномодуляторы [15], цитостатики [3].

Необходимо указать, что базисной терапией при ПА остается метотрексат и соли золота, которые наиболее часто сочетают с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Ежегодно появляются новые НПВС, которые стали сегодня основными в терапии хронических заболеваний суставного аппарата [3, 11, 17].

Задачей современной клинической дерматологии является поиск и синтез препаратов, обладающих одновременно высокой эффективностью при различных патологических состояниях, с низкой частотой побочных эффектов, хорошей переносимостью, что особенно актуально в условиях ухудшающейся экологической ситуации. Естественно, что такими препаратами могут быть вещества, непосредственно участвующие в жизнедеятельности организма и, соответственно, способные воздействовать на различные патофизиологические процессы [4, 10, 13].

Современная медицина располагает такими препаратами. Они представляют собой различные сочетания энзимов, выделенных из животных и растительных источников. В виде отдельных лекарственных форм эти препараты, называемые ферментными, применяют для устранения воспалительных процессов [4, 9].

В медицинской практике лечение сочетаниями энзимов, или системная энзимотерапия (СЭТ),

как самостоятельное направление медикаментозной терапии при многих заболеваниях используется уже несколько десятилетий [6, 10, 13].

В литературе есть сведения о применении препаратов системной энзимотерапии для лечения отдельных кожных заболеваний, таких как красная волчанка [2], склеродермия [5], старческий кератоз [8].

В большинстве случаев сложившаяся десятилетиями практика полипрагмазии, превентивного лечения возможных осложнений, ведущая, кроме всего прочего, к немалым экономическим затратам, является неоправданной с точки зрения доказательной медицины. В этой связи применение препаратов, обладающих универсальными свойствами воздействовать на различные органы и системы организма, является актуальным вопросом. К тому же системная энзимотерапия в комплексе с другими препаратами способствует уменьшению их побочных эффектов, ограничению неблагоприятного воздействия на системы и органы, состояние гомеостаза, иммунитета, гемокоагуляции и других функций организма [4, 10, 13].

Цель исследования — разработка комплексного метода лечения больных псориазическим артритом в прогрессирующей стадии с применением системной энзимотерапии.

### Материалы и методы

Обследовано 48 больных с установленным диагнозом псориазического артрита. Все пациенты были разделены на две группы: I группа (22 больных ПА) — назначено комплексное лечение, согласно «Стандартам по диагностике и лечению больных с кожными и венерическими заболеваниями»; II группа (26 больных ПА) — применяли системную энзимотерапию в сочетании с традиционным лечением.

Диагноз псориазического артрита основывался на данных клинико-инструментальных исследований и был верифицирован с использованием классификации псориазического артрита по В.В. Бадокину [3]. Основные клинические проявления суставного синдрома оценивали согласно методике Н.К. Ерова и О.Ш. Шукурова [7].

Для оценки тяжести псориазического процесса использовали специальный индекс PASI, который определяли до, после лечения и через 3–4 мес диспансерного наблюдения за пациентами. Кроме того, применяли специальный опросник «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ), который позволял оценить степень негативного влияния псориазического артрита на разные аспекты жизни самих пациентов [16, 19].

Системная энзимотерапия — это лечение с помощью целенаправленно составленных смесей гидролитических энзимов, лечебная эффективность которых основана на комплексном воздействии на ключевые процессы, происходящие в организме [6, 10, 13].

Препаратом системной энзимотерапии являлся «Контаб» (фирмы «Ейюз», Пакистан), представляющий собой комбинацию натуральных высокоактивных энзимов растительного и животного происхождения. Системно энзимы оказывают разнообразные эффекты, реализуя свое влияние через противовоспалительное, иммуномодулирующее, ангиопротекторное и вторично-анальгезирующее действие.

«Контаб» назначали по 5 таблеток 2 раза/сут (до еды) на 20 дней. Традиционное лечение заключалось в использовании антигистаминных, десенсибилизирующих и детоксицирующих препаратов в течение 20–30 дней.

Для сравнения показателей использовали параметрический критерий достоверности Стьюдента (при сопоставлении данных в двух обследованных группах) и парный t-критерий Стьюдента (при повторных наблюдениях среди пациентов одной группы). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Как показали исследования, в группе больных ПА, которые принимали препарат «Контаб», значительно увеличивался объем движений в пораженных суставах, практически исчезала отечность (таблица).

Лечение оказывало определенное влияние на интенсивность проявлений псориаза на коже, что отразилось в динамике индекса PASI, который определяли в обеих группах. У пациентов I группы до лечения индекс PASI составлял 32,3 балла, после лечения — 19,7 балла, то есть показатель снизился на 39,1 %, в то время как у больных II группы данные были следующие: 31,2 балла и 10,5 балла соответственно, а снижение показателя составил 66,4 % ( $p < 0,05$ ).

Через 3–4 мес у всех больных вновь была проведена качественная и количественная оценка псориазических проявлений. В I группе индекс составлял 10,2 балла (снижение на 48,3 % по сравнению с исходным уровнем после лечения), а во II группе — 7,12 балла (снижение на 32,2 %).

Динамика показателей ДИКЖ выражалась в снижении индекса у больных обеих групп: I группа —  $(18,1 \pm 1,17)$  балла до и  $(14,2 \pm 0,91)$  балла после лечения; II группа —  $(19,02 \pm 2,71)$  и  $(10,3 \pm 1,17)$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця. Клинические показатели у больных псориазом в зависимости от методики лечения, баллы

Показатель	I группа (n = 22)		II группа (n = 26)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Суставный индекс	2,71 ± 0,11	2,01 ± 0,15	2,85 ± 0,05	0,73 ± 0,01*
Болевой индекс	3,25 ± 0,09	2,86 ± 0,05	3,17 ± 0,05	1,07 ± 0,01*
Воспалительный индекс	2,33 ± 0,05	1,78 ± 0,01	2,86 ± 0,05	0,81 ± 0,02*
Утренняя скованность	1,29 ± 0,03	1,01 ± 0,01	1,45 ± 0,03	0,51 ± 0,01*

Примечание. \* Достоверность различий показателей до и после лечения при p < 0,05.

**Выводы**

Системная энзимотерапия в комплексном лечении больных псориазом способствует более выраженному регрессу проявлений суставного синдрома и кожных высыпаний, что

выражается достоверным снижением индекса PASI и других показателей. Индекс ДИКЖ позволяет объективно оценивать влияние разработанного метода терапии на качество жизни больных псориазом.

**Список литературы**

1. Айзятупов Р.Ф., Юхименко В.В. Значение факторов риска в возникновении и течении псориаза // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2001.— № 1.— С. 41—43.
2. Арифов С.С. Вобэнзим в комплексной терапии красной волчанки // Новости дерматологии и венерологии.— 2004.— № 4.— С. 12—15.
3. Бадюкин В.В. К вопросу о классификации псориаза // Клиническая медицина.— 1995.— № 1.— С. 53—57.
4. Виссарионова В.А. Новые аспекты системной энзимотерапии.— М.: Триада-фарм, 2001.— 160 с.
5. Галлямова Ю.А. Склеродермия // Вестн. последипл. мед. образования.— 2001.— № 3.— С. 30—37.
6. Гариб В.Ф. Системная энзимотерапия и воспаление // Журн. теор. и клин. медицины.— 2005.— № 4.— С. 84.
7. Еров Н.К., Шукуров О.Ш. Современные клинические критерии активности ревматоидного артрита и их трактовка // Здравоохранение Таджикистана.— 1985.— № 3.— С. 34—37.
8. Коган А.Г., Носоченко Г.Ф. Вопросы комплексного лечения старческих кератозов // Вестн. последипломн. мед. образования.— 2001.— № 1.— С. 35—36.
9. Кулагин В.И. Применение системной энзимотерапии в хирургии, дерматологии и педиатрии // Вестн. дерматол.— 2001.— № 6.— С. 62.
10. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление.— 2004.— Т. 3, № 3.— С. 48—60.
11. Милевская С.Г. Роль кальциевого обмена и кальцийрегуляторной гормональной системы в патогенезе псориаза // Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— Томск, 1991.— 36 с.
12. Мордовцев В.Н., Мухометов Г.В., Альбанова В.И. Псориаз.— Кишинев: Штиница, 1991.— 182 с.
13. Рансбергер К. Новый взгляд на механизмы и перспективы системной энзимотерапии. Системная энзимотерапия: опыт и перспективы / Под ред. В.И. Кулакова, В.А. Насоновой, В.С. Савельевой.— СПб: Интермедика, 2004.— 264 с.
14. Рахматов А.Б. Причины клинического полиморфизма и факторы риска псориаза: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1990.— 32 с.
15. Рахматов А.Б., Худжамбердыев О.А. Современные проблемы псориаза // Укр. журн. дерматол., венерол. и косметол.— 2003.— № 2.— С. 32—37.
16. Стрига Л.В., Дмитрук В.С., Зуев А.В. КВЧ-терапия в лечении псориаза // Клиническая дерматология и венерология.— 2009.— № 4.— С. 92—94.
17. Шахтмейстер И.Я., Каменных Е.В. К вопросу распространенности псориаза // Вестн. дерматол.— 1990.— № 10.— С. 55—57.
18. Янгуразова Д.Р., Арифжанов К.Р., Шакиров Э.А. Клинико-МРТ-диагностика некоторых серонегативных спондилоартритов / Тез. докл. конф. «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия».— М., 2000.— С. 705—707.
19. Gottlieb A., Burge D., Wanke L. Etanercept improves health-related quality of life in psoriatic arthritis patients // Ann. Dermatol. Venereol.— 2002.— Vol. 129.— P. 1S756.

Р.К. Кешилева, А.Б. Рахматов

**Системна ензимотерапія в лікуванні псоріатичного артриту**

Для лікування 26 хворих на псоріатичний артрит застосовано методику системної ензимотерапії, що дало змогу достовірно зменшити показники суглобового синдрому на тлі вираженого регресу псоріатичних елементів, що значно поліпшувало якість життя пацієнтів.

R.K. Keshileva, A.B. Rakhmatov

**System enzy-mo-therapy in the treatment of psoriatic arthritis**

In the treatment of 26 patients with psoriatic arthritis was used method of system enzy-mo-therapy. Such method helps to decrease articulate syndrome and decrease psoriatic rash that helped to ameliorate quality of patient's life.



Н.Н. Деркач<sup>1</sup>, М.В. Коржов<sup>1</sup>,  
Т.М. Скородед<sup>2</sup>, В.И. Коржов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт фтизиатрии  
и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского АМН Украины»

<sup>2</sup>ГУ «Институт травматологии и ортопедии  
АМН Украины», Киев

## Реактивация метаболической активности кожи

### Ключевые слова

Цикл трикарбоновых кислот, сукцинат, кожа, старение.

### Роль метаболических процессов при старении

Старение является закономерным процессом возрастных изменений, свойственно всем организмам и протекает на всех уровнях организации живого — от молекулярно-генетического до организменного.

Старение развивается с различной скоростью в разных клетках, тканях и органах. Неодинаковы и качественные изменения в них. На молекулярно-генетическом уровне происходят необратимые нарушения ДНК, неравномерные изменения в синтезе РНК и различных белков, нарушения в системе передачи генетической информации.

Важную роль в дезинтеграции метаболических процессов играют нарушения в образовании, транспорте и использовании энергии, снижение активности антиоксидантной системы, системы детоксикации ксенобиотиков и интенсивности процессов синтеза нейротрансмиттеров [4, 5].

На клеточном уровне отмечается деградация и гибель части клеток, снижение митотической активности, уменьшение количества митохондрий, разрушение лизосом, изменение структуры и функции биологических мембран субклеточных структур.

Следствием этих деструктивных процессов является постепенное ослабление функций основных физиологических систем организма — кожи, нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и др. [2].

В коже, как и в других органах и тканях, с возрастом также происходят биохимические и морфофункциональные изменения. Они касаются всех ее слоев [5, 10].

При старении и многих патологических состояниях происходят нарушения энергетических процессов и ультраструктуры митохондрий. Поэтому представляется перспективным изучение и нормализация патологических состояний с позиций регуляции энергетических митохондриальных процессов. Подтверждением этого являются данные литературы о том, что вещества, улучшающие митохондриальные процессы, обладают лечебным действием [2, 10].

Свободно-радикальная теория объясняет процессы старения избыточным образованием свободных радикалов и их влиянием на метаболические процессы в клетках. Существуют различные причины образования свободных радикалов, но независимо от причин они повреждают генетический аппарат клетки, способствуют нарушению водного и ионного баланса в ней, набуханию митохондрий, отеку тканей, нарушению фосфолипидного состава мембран, увеличению их текучести и проницаемости. Следует отметить, что сама дыхательная цепь митохондрий может служить мощным источником свободных радикалов и перекиси водорода при одноэлектронном восстановлении кислорода. Супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, токоферол, глутатион, аскорбиновая кислота, каротиноиды и другие антиоксиданты снижают уровень супероксида и продуктов его превращений, но не предотвращают их образование.

Кардинальным решением проблемы побочных эффектов аэробноза является снижение одноэлектронного восстановления кислорода митохондриями при патологических состояниях различного генеза и старении. Реактивация функции митохондрий способствует снижению

содержания свободных радикалов до физиологического уровня. Это в полной мере относится и к митохондриям фибробластов кожи. Они являются основными клетками кожи. Энергизация митохондрий фибробластов кожи экзогенным сукцинатом способствует усилению синтеза белков (коллаген, эластин и др.) и различных ферментов, сохранению функциональной активности, прочности, эластичности и тургора кожи.

### Роль метаболита цикла трикарбоновых кислот — сукцината в регуляции физиологического состояния

На протяжении последних десятилетий разрабатывается новое направление регуляции физиологического состояния с помощью метаболитов различных путей превращения веществ, среди которых важное место отводится метаболитам трикарбонового цикла. Наиболее изученным эффективным метаболитом цикла трикарбоновых кислот является сукцинат [1, 9].

Сукцинат — естественное, абсолютно нетоксичное, не накапливаемое в организме вещество — выгодно отличается от своего широко применяемого сегодня метаболического предшественника глюкозы быстротой усвоения в качестве энергетического и пластического материала выраженными антиоксидантными и противогипоксическими свойствами. В процессе его усвоения активируется утилизация других органических кислот, что способствует ощелачиванию организма. Сукцинат усиливает микроциркуляцию и обладает диуретическим действием.

*Цикл трикарбоновых кислот* (его называют также цикл Сент-Дьёрди — Кребса или цитратный цикл) — это общая для всех клеток универсальная, высокоспециализированная биохимическая система, переводящая химическую энергию молекул в такую форму, в которой она может использоваться клетками. Он является центром, в котором сходятся практически все метаболические пути. Это общий конечный путь окисления ацильных групп ацетил-СоА, в которые превращается в процессе катаболизма большая часть углеводов, жирных кислот и большинство аминокислот [3].

Реакции цикла трикарбоновых кислот протекают в митохондриях, и многие его ферменты прочно связаны с митохондриальными мембранами. Реакции и субстраты цикла играют важную роль не только в поддержании энергетического гомеостаза клеток, но и в биосинтезе многих соединений, начиная от аминокислот, пуринов и пиримидинов и заканчивая жирными кислотами с длинной цепью и порфиринами.

Цикл трикарбоновых кислот не линейный, а замкнутый путь, объединяет 8 последовательных химических реакций, замкнутых циклически (рисунок).

На схеме изображены только промежуточные продукты реакций, хотя каждая из них катализируется своим специфическим ферментом.

В первой реакции ацетил-СоА конденсируется с оксалоацетатом с образованием лимонной кислоты. В ходе последующих реакций цитрат через цис-аконитат превращается в изоцитрат, изоцитрат дегидрируется с образованием  $\alpha$ -кетоглутарата и  $\text{CO}_2$ . На следующей стадии цикла происходит окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетоглутарата с образованием сукцинил-СоА и  $\text{CO}_2$ . Из сукцинил-СоА образуется сукцинат, из последнего в результате ряда ферментативных реакций — оксалоацетат, с которого и начинается цикл. Таким образом, в каждый оборот цикла в форме ацетил-СоА вступает одна ацильная группа. При каждом обороте цикла происходит регенерация молекулы оксалоацетата.

В ходе окислительных реакций четыре пары атомов водорода покидают цикл. При этом в реакциях окислительного декарбоксилирования изоцитрата и  $\alpha$ -кетоглутарата восстанавливаются две молекулы  $\text{NAD}^+$ , при окислении малата — одна молекула  $\text{NAD}^+$  и при окислении сукцината — одна молекула  $\text{FAD}$ .  $\text{NADH}$  и  $\text{FADH}_2$ , образующиеся в цикле трикарбоновых кислот, окисляются в дыхательной цепи митохондрий. При транспорте электронов от молекулы  $\text{NADH}$  на  $\text{O}_2$  в дыхательной цепи митохондрий образуется 3 молекулы АТФ, а от  $\text{FADH}_2$  — 2 молекулы АТФ [3, 6, 11].

Промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот —  $\alpha$ -кетоглутарат, сукцинат и ок-

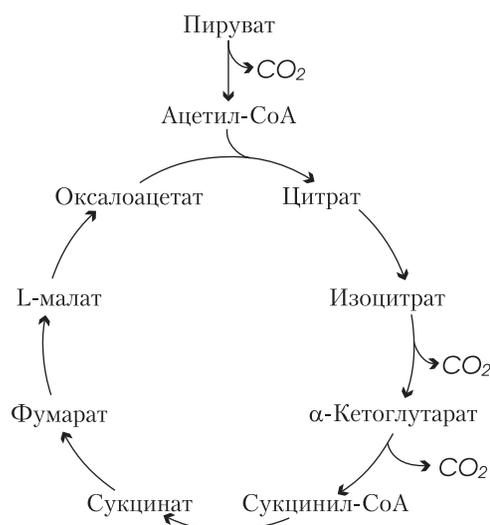


Рисунок. **Схема цикла трикарбоновых кислот (3)**

салооцетат могут удаляться из цикла и использоваться в качестве предшественников аминокислот.

В физиологических условиях потребность в энергии изменяется в широких пределах. Удовлетворение этих меняющихся потребностей осуществляется благодаря гибкой регуляции скорости отдельных ферментативных реакций и всего цикла в целом.

Характерным является общеукрепляющее действие сукцината, что объясняется его положительным влиянием на энергетический баланс организма. После физических нагрузок этот метаболит укорачивает восстановительный период.

Системные благоприятные эффекты экзогенного сукцината, наблюдаемые в физиологических условиях, отмечены и при различных патологических состояниях. Благоприятное действие проявляется при бактериальных и медикаментозных интоксикациях, в том числе барбитуратами, острых и хронических гепатитах, циррозах, при миокардитах, декомпенсации сердечной деятельности различного генеза, коронарной недостаточности, при радикулоневритах, бронхиальной астме [1, 8].

Особый интерес представляют исследования, касающиеся реактивирующего действия сукцината при естественном увядании биохимических и, как следствие, физиологических функций организма — при старении.

Нормализующее действие сукцината на энергетические митохондриальные процессы в старости показаны в экспериментальных исследованиях. Экзогенный сукцинат оказывает благоприятное действие на функцию сердечной мышцы старых крыс, стимулирует эндогенное дыхание, увеличивает содержание АТФ и АДФ [12].

Клиническими исследованиями установлено, что у больных пожилого возраста с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (коронарный атеросклероз, перенесенный инфаркт миокарда) сукцинат способствует исчезновению слабости, бессонницы, неприятных ощущений в области сердца, учащенного сердцебиения, незначительных отеков без применения диуретических и сердечных средств. Отмечается понижение пульса, нормализация артериального давления. Эффект действия препарата наблюдается в течение нескольких месяцев [13].

Сукцинат нормализует содержание гистамина и серотонина в крови, повышает микроциркуляцию в органах и тканях. Экзогенное поступление его в организм нормализует активность сукцинатдегидрогеназы. Протоишемический эффект сукцината, вероятнее всего, связан с активацией сукцинатдегидрогеназного пути его окисления и снижением степени восстановленности переносчиков электронтранспортной цепи митохондрий.

## Выводы

Наряду с деструктивными процессами в коже протекают процессы, направленные на предупреждение, устранение повреждений и сохранение гомеостаза различных биохимических систем — системы антиоксидантов, микросомального окисления, внутриклеточной регенерации, репарации ДНК и др. [4, 7]. Однако с ослаблением энергетических функций митохондрий функции этих систем не в состоянии реализоваться в полной мере. Исходя из этого, становятся понятными эффективность относительно малых доз экзогенного сукцината и многообразие эффектов его действия при патологическом и возрастном снижении обеспечения организма энергией [1, 8].

## Список литературы

1. Деркач Н.Н., Коржов М.В., Коржов В.И. О возможности коррекции некоторых биохимических процессов в коже при старении // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 3.— С. 45—49.
2. Клаучек С.В., Лифанова Е.В. Физиология стареющего организма.— Волгоград, 2007.— 47 с.
3. Ленинджер А. Основы биохимии.— М.: Мир, 1985.— 365 с.
4. Литошенко А.Я. Генетика и геномика митохондрий: возрастные аспекты // Биологические механизмы старения.— Харьков, 2006.— С. 7—8.
5. Лэмб М. Биология старения.— М.: Мир, 1980.— С. 12—16.
6. Николайчик Е.А. Регуляция метаболизма.— Минск, 2002.— 92 с.
7. Осивац Х.Д., Хаманн А. Реорганизация ДНК и биологическое старение // Биохимия.— 1997.— Т. 62, № 11, — С. 1491—1502.
8. Песков А.Б., Маевский Е.И., Учитель М.Л. Оценка эффективности «малых воздействий» в клинике внутренних болезней.— Ульяновск: УлГУ, 2006.— 201 с.
9. Регулятори енергетичного обміну (янтарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм у клінічній педіатрії: Методичний посібник / За ред. Л.П. Арабської, Ю.Г. Антипкіна, О.А. Смірної.— К., 2006.— 52 с.
10. Скулачев В. П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной биологической системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия.— 1997.— Т. 62, № 11.— С. 1394—1399.
11. Холмухамедов Э.Л. Роль митохондрий в обеспечении нормальной жизнедеятельности и выживания клеток млекопитающих: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук.— 2008.— 35 с.
12. Фролькис В.В., Богацкая Л.Н., Шевчук В.Г. Влияние янтарной кислоты на функцию и энергетический обмен миокарда в старости. Терапевтическое действие янтарной кислоты.— Пущино, 1976.— С. 116—118.
13. Шпирт Я.Ю. Лечение янтарной кислотой больных пожилого возраста. Терапевтическое действие янтарной кислоты.— Пущино, 1976.— С. 115—116.

Н.М. Деркач, М.В. Коржов, Т.М. Скородед, В.І. Коржов

## Реактивація метаболічної активності шкіри

Розглянуто можливість використання сукцинату для відновлення функцій фізіологічних систем організму — шкіри, нервової, серцево-судинної, травної, ендокринної та інших.

N.N. Derkah, M.V. Korzov, T.M. Skoroded, V.I. Korzov

## Reactivation of the skin metabolic activity

The possibility of succinate using for the renewal of functions of the physiological systems of the organism – such as skin, nervous system, cardiovascular system, digestive system, endocrine system is considered.

Е.Н. Волкова<sup>1</sup>, Н.К. Осипова<sup>2</sup>,  
А.А. Григорьева<sup>1</sup>, В.В. Платонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»

<sup>2</sup>ФГУП «Институт пластической хирургии и косметологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

## Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне

### Ключевые слова

Угревая болезнь, системная терапия, «Акнетин».

Угревая болезнь (*acne*) — хроническое заболевание, в основе которого лежит патология пилосебоцейного комплекса кожи. Участки поражения локализованы в так называемых склонных к акне зонах (щеки, нос, лоб, грудь, спина), где сальные железы наиболее активны [18].

Всеми принят тот факт, что угревая болезнь (УБ) — полифакторное заболевание. Наиболее значимые патогенные факторы — это аномальная кератинизация выводных протоков сальных желез, возросшее выделение кожного сала, приводящее к себорее, микробной гиперколонизации и воспалению [18, 23].

Сегодня есть достаточное количество новых сведений по каждому из патогенетических факторов, однако, многие механизмы еще неясны.

Так, не вызывает сомнения тот факт, что микрокомедоны и комедоны указывают на гиперкератинизацию протоков с последующей обтурацией сальных желез [4, 13, 19, 23]. Однако механизм гиперпроизводства проточных кератиноцитов неизвестен. Важным фактором, который служит причиной гиперкератоза, может быть модифицированный состав кожного сала. Определены липиды-«виновники» возникновения угрей. Это линолевая кислота, свободные жирные кислоты, сквален, сфингозин. Однако существует точка зрения, согласно которой пролиферация и дифференцировка кератиноцитов также регулируется липидами. Так, ацетилированные формы сфинголипидов (церамиды) являются промоторами дифференцировки кератиноцитов, а сфингозин и сфингозилфосфорилхолин активируют их пролиферацию [3, 23].

Цитокины — другой важный фактор, который может стимулировать пролиферацию кератиноцитов [11, 14, 20–22]. В эксперименте показано, что образование комедонов было индуцировано ИЛ-1α и блокировалось ИЛ-1 рецептором-антагонистом. Примечательно, что ИЛ-1α обнаружен на невоспалительных участках, пораженных акне, в большом количестве. В противоположность этому эпидермальный фактор роста значительно снижает образование комедонов *in vitro* [9, 10, 20].

Известно, что у всех пациентов с угревой болезнью повышена продукция кожного сала, но оказалось, что этого недостаточно для возникновения акне. В исследованиях продемонстрировано, что у пациентов значительная индивидуальная гетерогенность в секреции сальных желез, которая предполагает «склонные к акне» железы [8, 15, 23].

Не вызывает сомнений тот факт, что один из патогенных факторов акне — пролиферация нормальной флоры, особенно *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Акне — неинфекционное заболевание, но отмечается высокая степень корреляции себoproдукции с численностью *P. acnes*, что определяется созданием оптимальной анаэробной среды для их роста. Однако в ряде исследований не установлена связь между количеством *P. acnes* и степенью тяжести заболевания, а также не отмечены различия в количестве *P. acnes* в здоровой и пораженной коже [22]. Тем не менее важность роли этих бактерий подтверждается успехом терапии угревой болезни антибиотиками, а также данными наблюдений о том, что устойчи-

вые штаммы *P. acnes* ухудшают результаты лечения. В то же время остаются ключевыми вопросы: почему *P. acnes* у одних людей вызывает воспаление, а у других — нет? Акневоспаление зависит от бактериологического фактора или оно связано с иммунной реакцией носителя на *P. acnes*?

В ряде исследований продемонстрировано, что жизнеспособные *P. acnes* значительно повышают выделение ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12p40 и ИЛ-8 по сравнению с убитыми нагреванием *P. acnes*, причем ИФН- $\gamma$  — один из незаменимых цитокинов, который индуцирует эффективный иммунный ответ против бактерий и инфекционных агентов [9, 17, 22]. Предполагают, что на участках, пораженных акне, отмечается и локальная гиперпродукция ИФН- $\gamma$ . Тетрациклин, традиционное лекарственное средство для лечения акне, снижает выработку ИФН- $\gamma$  периферийными мононуклеарами крови, и это может объяснить эффективность препарата в дополнение к его известным бактериостатическим свойствам [12, 14].

Определенное внимание стали уделять гетерогенности *P. acnes*, отличающихся энзимными и гемолитическими свойствами, у пациентов с угревой болезнью [6, 22].

В ряде исследований показано, что *P. acnes* здоровых и больных угревой болезнью доноров вызывали выработку провоспалительных цитокинов. Это дает основания предположить, что гетерогенность *P. acnes* не является решающей в продукции цитокинов [11, 17, 19].

Вместе с тем в недавних публикациях продемонстрировано, что *P. acnes* выделяют различные биоактивные молекулы — энзимы и хемотаксины, которые могут играть роль в инициации и закреплении местной воспалительной реакции и даже вызывать гиперпродукцию кератиноцитов.

Однако, несмотря на бактериальный фактор в патогенезе акне, результаты многочисленных исследований доказали, что иммунная реакция на *P. acnes* более важна; не бактерии являются детерминантным фактором заболевания, а реакция носителя [13, 20, 23, 21, 22]. Иммунная система кожи заслуживает пристального внимания в свете дальнейшего изучения патогенеза УБ.

Таким образом, несмотря на кажущуюся изученность патогенеза УБ, получены ответы далеко не на все вопросы.

Требуют внимания и проблемы лечения.

Тактика лечения при УБ зависит от возраста, пола пациента, степени выраженности и распространенности клинических проявлений, сопутствующей патологии [14, 16].

При легкой степени тяжести применяют только местную терапию в сочетании с базовым уходом: топические ретиноиды, антибиотики,

антибактериальные и противовоспалительные средства. При средней тяжести — местные средства в сочетании с системными антибиотиками, антибактериальными препаратами или комбинированными оральными контрацептивами (КОК) у женщин. При тяжелых формах угревой болезни показаны **системные ретиноиды**, например изотретиноин.

Изотретиноин (ИТ) — наиболее эффективный препарат для борьбы с акне, позволяющий воздействовать на все этапы патогенеза УБ.

Следует помнить четыре важных фактора об изотретиноине:

1. Единственный препарат почти со 100 % эффективностью при любых формах акне.

2. Метаболизм ИТ крайне вариабелен, что делает необходимым индивидуальный подбор дозы на курс лечения для каждого пациента, то есть отмечается межсубъективная вариабельность.

3. ИТ относится к плохо растворимым соединениям: низкая биодоступность при приеме его внутрь натошак (до 25 %) повышается после приема пищи (до 40 %).

4. В ряде исследований было показано, что степень выраженности побочных эффектов при приеме ИТ имеет дозозависимый характер.

Длительное время ИТ в составе «Роаккутана» был монополистом на фармацевтическом рынке России. Сегодня мы в ожидании поступления новой инновационной формы изотретиноина — «Акнетина» («Ядран», Галенский Лабораторий, Хорватия; в РФ зарегистрирован как «Акнекутан»).

«Акнетин» разработан с целью повышения биодоступности изотретиноина, уменьшения межсубъективной вариабельности при его применении, снижения количества побочных эффектов.

«Акнетин» — это инновационная запатентованная технология LIDOSE — «твердый раствор», сочетающий свойства твердой оболочки препарата с характеристиками усвояемости жидкой формы [7].

LIDOSE — это плотная желатиновая капсула, имеющая полужидкое или вязкое содержимое.

При этом действующее вещество объединяется с амфифильными наполнителями, обладающими как гидрофильными, так и липофильными свойствами. Наполнителями являются соевое масло, гелюцир, СПАН.

Соевое масло сочетает свойства растворителя и масляного разбавителя. Гелюцир — это смесь различных эфиров, воскообразное вещество с амфифильными свойствами — и растворитель и гидрофильное ПАВ. СПАН — смесь эфиров сорбита с жирными кислотами. Это стабилизатор суспензии.

«Акнетин» — это суспензия ИТ в жировых наполнителях, которая содержит две фракции: растворенную (часть ИТ растворена в смеси наполнителей) и нерастворенную (взвешенные частицы в смеси наполнителей). При этом следует учитывать, что чем выше растворенная фракция ИТ в наполнителях, тем выше его биодоступность. Именно поэтому новая лекарственная форма содержит жировые наполнители, способные частично растворить изотретиноин и повысить его биодоступность.

Известно, что изменение этапа всасывания не представляется возможным — он напрямую зависит от химического строения ИТ. Возможно изменение показателей лишь на этапе растворения.

Новая лекарственная форма позволяет получить стабильную форму изотретиноина: значительная часть активного вещества находится в растворенном виде. При контакте этой лекарственной формы с водой происходит быстрое растворение капсулы — высвобождается плотное жировое содержимое. ИТ выделяется из этого содержимого путем диффузии в результате контакта с водным раствором.

После высвобождения растворенная фракция ИТ из-за амфифильного наполнителя (гелюцир) и ПАВ (СПАН) образует тонкодисперсную эмульсию. Новая форма имеет более высокий показатель растворения действующего вещества и как следствие — повышение количества растворенного препарата, доступного для всасывания в водной среде пищеварительного канала.

Это приводит к увеличению биодоступности ИТ при приеме внутрь, что определяет достижение эквивалентного плазменного уровня действующего вещества в более низкой дозе.

Лекарственная форма является твердой при температуре окружающей среды: по этой причине носит название твердой дисперсии.

Фармакологические свойства «Акнетина» достаточно изучены. Так, проведены исследования по определению содержания растворенной фракции ИТ *in vitro*. Динамика концентрации в плазме крови приведена на рис. 1 [7].

Полученные данные свидетельствуют не только об эквивалентности «Акнетина», но и демонстрируют, что растворенная фракция ИТ в «Акнетине» увеличена на 13,5 %.

Доступны данные по сравнительным исследованиям биодоступности «Акнетина» и оригинальной формы ИТ, проведенным во Франции и Бельгии.

Так, в одном из двусторонних рандомизированных перекрестных исследований (SMB-ISO-SDO11), в котором была применена однократная доза «Акнетина», использовали две схемы терапии («Акнетин» — 16 мг, обычная форма ИТ — 20 мг) при условии приема препарата с пищей, была доказана биоэквивалентность «Акнетина» по критериям оценки: AUC, AUC<sub>T</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> (табл. 1) [1].

Методика другого перекрестного исследования (SMB-ISO-SDO12) с 30 участниками в возрасте от 18 до 50 лет предполагала две схемы терапии («Акнетин» — 8 мг, традиционный ИТ — 10 мг) и однократный режим дозирования. По-

#### Результаты IN VITRO

Название препарата	Растворенная фракция, %
Оригинальная форма ИТ	40,2
«Акнетин»	53,7

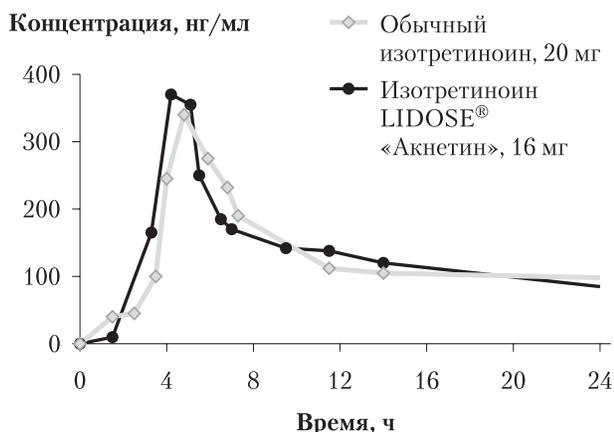


Рис. 1. Концентрация изотретиноина в плазме

Таблица 1. Исследование SMB-ISO-SDO11

Показатель	Обычная форма ИТ	«Акнетин»
AUC <sub>∞</sub> , нг·ч/мл	5502 ± 2639	5540 ± 1900
AUC <sub>216</sub> , нг·ч/мл	5484 ± 2626	5526 ± 1902
C <sub>max</sub> , нг/мл	387 ± 218	442 ± 197
T <sub>max</sub> , ч	4,9 ± 2	4,5 ± 1
T <sub>1/2</sub> , ч	25 ± 5	24 ± 5

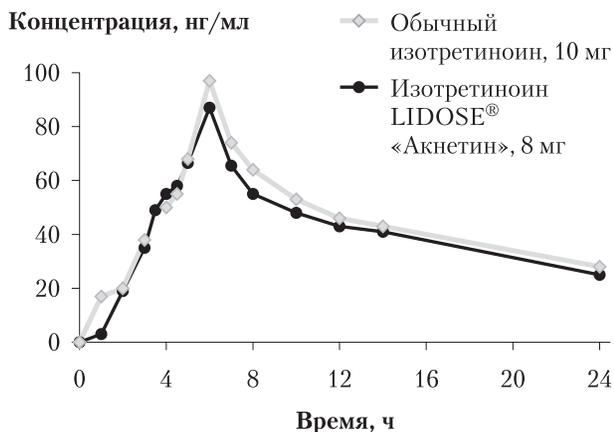


Рис. 2. Исследование SMB-ISO-SDO12

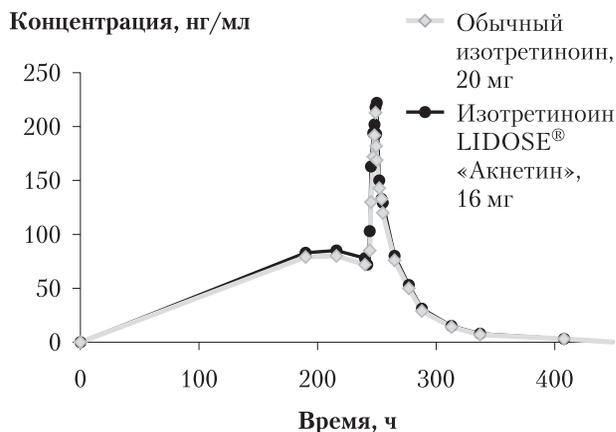


Рис. 3. Исследование SMB-ISO-SS013

Таблица 2. Исследование SMB-ISO-SDO12

Показатель	Обычная форма ИТ	«Акнетин»
AUC <sub>∞</sub> , нг·ч/мл	1926 ± 994	1740 ± 923
AUC <sub>216</sub> , нг·ч/мл	1863 ± 893	1682 ± 784
C <sub>max</sub> , нг/мл	119 ± 61	107 ± 37
T <sub>max</sub> , ч	5 ± 3	5 ± 2
T <sub>1/2</sub> , ч	37 ± 13	36 ± 10

Таблица 3. Исследование SMB-ISO-SS013

Показатель	Обычная форма ИТ	«Акнетин»
AUC <sub>∞</sub> , нг·ч/мл	15138 ± 7591	14978 ± 5548
AUC <sub>216</sub> , нг·ч/мл	2190 ± 896	2174 ± 621
C <sub>max</sub> , нг/мл	285 ± 107	293 ± 99
T <sub>max</sub> , ч	4 ± 2	5 ± 2
T <sub>1/2</sub> , ч	32 ± 8	32 ± 7

лученные данные также подтверждают биоэквивалентность «Акнетина» (рис. 2, табл. 2) [1, 2].

Показательны результаты перекрестного исследования (SMB-ISO-SS13) по оценке фармакокинетического профиля и биоэквивалентности «Акнетина», которое проводили при множественном дозировании с применением 16 мг «Акнетина» и 20 мг обычной формы ИТ на фоне приема пищи (рис. 3, табл. 3) [2].

Они однозначно свидетельствуют о биоэквивалентности «Акнетина».

#### Биодоступность, %

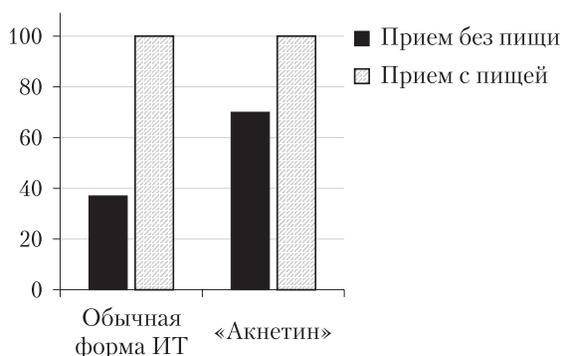


Рис. 4. Биодоступность «Акнетина»

Данные клинических исследований позволяют сделать вывод о том, что капсула «Акнетина» 8 мг биоэквивалентна капсуле «Роаккутана» 10 мг, а капсула 16 мг — капсуле 20 мг, причем очевидно снижение количества принимаемого внутрь изотретиноина на 20 %, что позволяет снизить его суточную и курсовую дозу.

Демонстративны исследования, свидетельствующие о менее значительной зависимости биодоступности «Акнетина» от приема пищи, чем у обычной формы ИТ (рис. 4) [7].

Результаты клинических исследований позволяют определить преимущества «Акнетина»: снижение числа побочных эффектов за счет возможности снижения дозы (табл. 4) и достаточная эффективность лечения, меньшая зави-

Таблица 4. Преимущества «Акнетина» при 20 % сокращении дозы

Показатель сравнения	Обычная форма ИТ 20 мг	«Акнетин» 16 мг
Биодоступность	12 мг	12 мг
Не абсорбируется, но присутствует в пищеварительном канале	8 мг	4 мг

Таблиця 5. **Преимущества «Акнетина» — меньшая зависимость эффективности терапии от приема пищи**

Биодоступность	Обычная форма ИТ 20 мг	«Акнетин» 16 мг
При приеме с пищей	12 мг	12 мг
При приеме без пищи	4 мг	8 мг

симость от правильности приема препарата (табл. 5).

«Акнетин» не лишен побочных эффектов, которые выявлены в трех сравнительных исследованиях. Препарат абсолютно тератогенен. Не было зафиксировано таких побочных явлений, как тошнота и боль в области надчревя, но они отмечены у 4 % пациентов, принимавших обычную форму ИТ [5, 7].

Снижение количества побочных эффектов обусловлено как инновационной оральной формой ИТ с экстрабиодоступностью (LIDOSE), которая позволяет уменьшить содержание неактивного ИТ в препарате, так и снижением суточной и курсовой дозы на 20 % (рис. 5).

Следует отметить, что «Акнетин» производится в соответствии с мировыми стандартами качества GMP, но при этом он дешевле обычных форм изотретиноина за счет инновационной технологии LIDOSE, а значит, доступен для большего количества пациентов, что определяет экономическую целесообразность его применения.

## Список литературы

1. Исследование SMB-ISO-SD011, Бельгия.
2. Исследование SMB-ISO-SD013, Франция.
3. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— Vol. 49.— S1–37.
4. Guy R., Kealey T. Modelling the infundibulum in acne // *Dermatol.*— 1998.— Vol. 196.— P. 32–37.
5. Hautarzt.— 2008.— N 59.— P. 579–589.
6. Hoeffler U. Enzymatic and hemolytic properties of *Propionibacterium acnes* and related bacteria // *J. Clin. Microbiol.*— 1977.— Vol. 6.— P. 555–558.
7. ISOPK.03.04 Version 1.2003.
8. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 121.— P. 20–27.
9. Jung Y.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al. *Propionibacterium acnes* acts as an adjuvant in in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells // *Biosci. Biotechnol. Biochem.*— 2007.— Vol. 71.— P. 1963–1969.
10. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // *Dermatol.*— 2005.— Vol. 211.— P. 193–198.
11. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // *J. Immunol.*— 2002.— Vol. 169.— P. 1535–1541.
12. Kloppenburg M., Verweij C.L., Miltenburg A.M. et al. The influence of tetracyclines on T cell activation // *Clin. Exp. Immunol.*— 1995.— Vol. 102.— P. 635–641.
13. Kurokawa I., Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Orfanos C.E. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal, seborrheic and acne skin // *J. Invest. Dermatol.*— 1988.— Vol. 91.— P. 566–571.
14. Kuwahara K., Kitazawa T., Kitagaki H. et al. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes // *J. Dermatol. Sci.*— 2005.— Vol. 38.— P. 47–55.
15. Layton A.M., Morris C., Cunliffe W.J., Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris // *Exp. Dermatol.*— 1998.— Vol. 7.— P. 191–197.
16. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 1156–1162.
17. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. *Propionibacterium acnes*-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 121.— P. 1226–1228.
18. Plewig G., Kligman. *Acne & rosacea*, 3rd ed.— Berlin: Springer, 2002.
19. Thiboutot D.M., Knaggs H., Gilliland K., Hagari S. Activity of type 1 5 Alpha reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis // *Br. J. Dermatol.*— 1997.— Vol. 136.— P. 166–171.

## АКНЕТИН

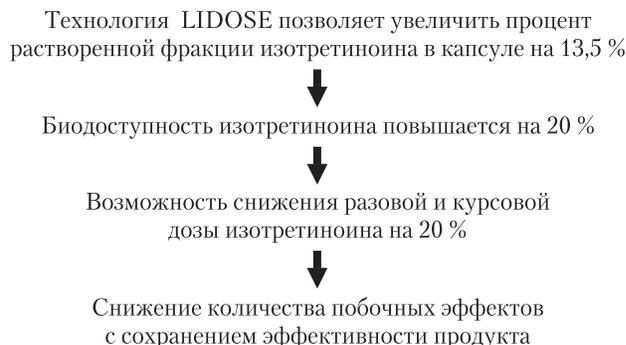


Рис. 5. **Схема снижения количества побочных эффектов при использовании препарата «Акнетин»**

## Выводы

«Акнетин» позволяет снизить однократную дозу изотретиноина на 20 % — с 10 до 8 мг и с 20 до 16 мг соответственно, и курсовую — до 100 мг.

Усвояемость «Акнетина» менее зависима от приема пищи, что определяет его достаточную биодоступность, позволяет быть уверенным в усвоении препарата даже при неполном соблюдении пациентом предписаний по приему.

Меньшая вариабельность метаболизма изотретиноина при приеме «Акнетина» позволяет достичь прогнозируемости эффекта от терапии при использовании препарата у конкретного пациента.

20. Tsutsui H., Yoshimoto T., Hayashi N. et al. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models // *Immunol. Rev.*— 2004.— Vol. 202.— P. 115–138.
21. Yamanaka K., Tanaka M., Tsutsui H. et al. Skinspecific caspase-1-transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-endotoxin shock condition with a high serum level of IL-18 // *J. Immunol.*— 2000.— Vol. 165.— P. 997–1003.
22. Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T. et al. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN-gamma production // *J. Immunol.*— 1998.— Vol. 161.— P. 3400–3407.
23. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M., Goldsmith L.A., Orfanos C., Cunliffe W.C. et al. What is the pathogenesis of acne? // *Exp. Dermatol.*— 2005.— Vol. 14.— P. 143–152.

О.М. Волкова, Н.К. Осипова, А.А. Григор'єва, В.В. Платонов

## Прогресивні технології ведення хворих з вугровою хворобою і постакне

Розглянуто нові аспекти етіопатогенезу вугрової хвороби. Наведено дані щодо складу, механізму дії, фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей нового препарату для системної терапії акне «Акнетину», а також результати клінічних досліджень.

E.N. Volkova, N.K. Osipova, A.A. Grigorieva, V.V. Platonov

## Progressive technologies of the patients with acne and post-acne treatment

New aspects of the acne etiopathogenesis is considered. Composition, mechanism of action, pharmacological and pharmacodynamical features of the new medicine for the systemic acne therapy – *Acnetyn*, and results of the clinical researches are presented are described.



Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова

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

## Досвід застосування препарату «Стоп Демодекс» у лікуванні поєднаних патологій шкіри обличчя

### Ключові слова

Демодекоз, розацеа, періоральний дерматит, акне, лікування.

Нині спостерігається почастищення випадків звернення пацієнтів до дерматолога та дерматокосметолога зі скаргами на папуло-пустульозні висипання на шкірі обличчя, що пов'язано з популяризацією високих естетичних вимог до зовнішнього вигляду, погіршенням екологічної ситуації, а також хронічними стресами. Найчастіше причиною звернень стають такі хронічні дерматози шкіри обличчя, як себорейний дерматит, вугрова хвороба, розацеа, періоральний дерматит, які можуть поєднуватися з демодекозом.

Клінічна картина цих захворювань має спільні риси: це папуло-пустульозні висипання на фоні збільшеного чи нормального саловиділення.

При дослідженні шкіри пацієнтів цієї групи часто виявляють підшкірний кліщ *Demodex folliculorum* і *Demodex brevis*, що дає змогу лікарям встановлювати діагноз «демодекоз». Але, незважаючи на достатньо високе поширення цих видів кліщів у природі, захворюваність на демодекоз не перевищує 2,1 % у структурі всіх шкірних захворювань, або приблизно 39 осіб на 100 000 населення на рік, що дає підстави розглядати цей дерматоз із переважно хронічним перебігом як захворювання, зумовлене низкою зовнішніх та внутрішніх факторів. За даними деяких авторів, а також згідно з нашими спостереженнями, можна зробити висновок, що кліщі-демодициди відіграють певну роль в етіопатогенезі цих захворювань, зокрема можуть ускладнювати їх перебіг.

Під час дослідження лусочок шкіри, а також вмісту вивідних протоків сальних залоз найбільшу кількість кліщів виявляють у пацієнтів з

розацеа — до 77–90 %, вугровою хворобою — до 29 %, періоральним дерматитом — до 60 %, менше при себорейному дерматиті — до 15 %. В офтальмологічній практиці демодекоз діагностують у 62–70 % випадків, він найчастіше супроводжує хронічні блефаро-кон'юнктивіти, блефарити, періорбікулярні дерматити.

Слід зазначити, що кліщі можуть бути виявлені й у осіб з неуразеженою на вигляд шкірою, без будь-яких клінічних виявів дерматозів. Деякі автори пояснювали це симбіотичними відносинами організму людини і кліщів, інші — умовною патогенністю паразитів, здатною виявлятися за певних обставин. Нині побутує думка, що виявлення кліщів у осіб зі здоровою на вигляд шкірою — це малосимптомна субклінічна форма демодекозу, яка передує клінічним виявам хвороби, але через незначну сенсibiliзацію організму хазяїна не спричиняє суб'єктивних відчуттів.

Відомо, що обидва види кліщів — *Demodex folliculorum* і *Demodex brevis* — належать до постійних прижиттєвих моноксенних паразитів людини, які паразитують тільки в організмі людини і гинуть разом з цим організмом.

Також відома топічна специфічність обох видів кліщів — найчастіше вражається шкіра обличчя, переважно носо-губний трикутник, підборіддя, повіки. Рідше ураженими бувають волосиста частина голови, шия, вушні раковини, спина, груди. До того ж з метою запобігання конкуренції між собою кліщі займають певні екологічні ніші. Відомо, що *Demodex folliculorum* переважно паразитують у порожнинах волосяних фолікулів, де вони живуть, утворюючи невеликі колонії, а

*Demodex brevis* — у сальних та мейбомійових залозах повік, а також у їх вивідних протоках.

Спостерігається також сезонна специфічність: захворюваність на демодекоз та можливість зараження ним зростають у весняно-літній період. Узимку ймовірність виявлення кліщів-демоцид при хронічних дерматозах становить 5–20 %, натомість навесні цей показник сягає 40 %, улітку — 90 %.

Хоча ураження кліщами може бути виявлене у будь-якому віці, найчастіше демодекоз діагностують у пацієнтів 25–45 років. Гендерна вибірковість *Demodex folliculorum* і *Demodex brevis* виражена менше, до того ж вона неоднозначна. За даними деяких авторів, частота захворюваності у чоловіків і жінок однакова, інші стверджують, що вона переважає у жінок, а треті — що частіше хворіють чоловіки.

Скоріш за все епідеміологічну закономірність не можна пояснити однією якоюсь причиною, вона залежить від сукупності морфологічних особливостей організму людини.

Етіопатогенез вугрової хвороби, розацеа, періорального дерматиту, себорейного дерматиту залишається питанням дискусійним, зокрема щодо первинності того чи іншого чинника. Але слід зазначити, що найчастіше виділяють такі риси етіопатогенезу цих захворювань, як вплив взаємопов'язаних ендогенних та екзогенних факторів. Наприклад, порушення кількості виділення і якісного складу шкірного сала, вплив аліментарних факторів і пов'язане з ними порушення травлення, надлишкове УФ-опромінення, розмноження умовно-патогенної флори, а також зараження кліщами-демоцидами. Але щодо останнього досі залишається не з'ясованим питання, чи є зараження кліщами роду *Demodex* первинним фактором, що зумовлює розвиток дерматозів, чи вторинним процесом, який ускладнює перебіг основного захворювання.

Сучасні аспекти призначення терапії будь-якого дерматозу повинні ґрунтуватися на всіх аспектах етіопатогенезу захворювання. Але існують певні труднощі у призначенні зовнішнього лікування розацеа, періорального дерматиту, вугрової хвороби, пов'язані з недостатньою ефективністю загальноприйнятих засобів антипаразитарної терапії, що обумовлює пошук нових засобів антипаразитарної терапії з урахуванням усіх ланок патогенезу.

### Матеріали та методи

На кафедрі дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика ми застосовували як додаткову зовнішню терапію серію препаратів «Стоп Демодекс», виробництва України, яка складається з

м'якого очисного мила для шкіри обличчя, лікувально-профілактичного бальзаму та гелю для повік. Активними компонентами препаратів є метронідазол та березовий дьоготь, які мають виражені акарицидні властивості по відношенню до кліщів *Demodex folliculorum* і *Demodex brevis*, а також бактерицидну і протизапальну дію. Екстракти кори верби білої та гамамелісу, які входять до складу препаратів, сприяють зменшенню секреції шкірного сала за рахунок блокади фермента 5-альфа-редуктази. Крім того, препарати містять у великій концентрації азулен з екстракту ромашки, що має виражені протизапальні властивості, та вітамін А, який стимулює регенерацію тканин і сприяє швидкому регресу висипань без утворення рубців.

Ми проводили спостереження за групою з 25 хворих жінок віком від 18 до 56 років, яким було діагностовано себорейний дерматит (4 хворих), вугрової хвороби (5 хворих), розацеа (10 хворих), періоральний дерматит (6 хворих). Перебіг цих захворювань був ускладнений наявністю лабораторно підтвердженого демодекозу. У 5 хворих спостерігався також періорбікулярний дерматит та епісклерит. Тривалість захворювання становила від 4 до 16 років. Раніше всі пацієнти проходили курс лікування із застосуванням загальної та місцевої терапії, яка передбачала засоби антипаразитарної терапії. На момент дослідження усі хворі проходили місцеве і загальне лікування основного захворювання згідно із загальноприйнятими стандартами лікування вугрової хвороби, розацеа, періорального і себорейного дерматиту. Препарати «Стоп Демодекс» призначались як додаткова терапія.

Лікування було призначено за такою схемою:

1. Очищення шкіри м'яким очисним милом «Стоп Демодекс» двічі на добу. Нанести на шкіру обличчя невелику кількість мила, спінити, залишити на 20–30 с, змити водою.

2. Бальзам лікувально-профілактичний «Стоп Демодекс». Наносити на очищену шкіру обличчя та уражених ділянок невелику кількість бальзаму двічі на добу. Оптимальна тривалість курсу — 45 днів.

3. Перед нанесенням гелю для повік необхідно обробити краї повік настоянкою календули чи евкالیпту за допомогою ватного диска, який змочують у розчині. Повторити процедуру через 15 хв. У разі одночасного ураження слухового проходу, вушних раковин, брів також рекомендується обробка цих ділянок перед нанесенням гелю.

4. Гель для повік «Стоп Демодекс» наносять на повіки якнайближче до зони росту вій на 30 хв. Залишки гелю видаляють за допомогою

ватного тампона. Бажано наносити двічі на добу протягом 45 днів.

Якщо уражені зовнішній слуховий прохід, вушні раковини і брови, гель наносять також двічі на добу впродовж 45 днів.

5. Під час лікування не рекомендовано використовувати декоративну косметику, а також перебувати під прямими сонячними променями.

6. Також протягом лікування варто консультиватися в офтальмолога і робити масаж повік.

### Результати та обговорення

Після застосування комплексу препаратів «Стоп Демодекс» для додаткової терапії на 4–5-й день від початку лікування спостерігалася зменшення запальної реакції шкіри, зокрема зменшення яскравості висипки, відсутність свіжих папулопустульозних висипань та суб'єктивних відчуттів. На 12-й день від початку лікування значно зменшувалася кількість висипань. Крім цього, об'єктивно спостерігалася зменшення саловиділення і швидший регрес висипань. Повний регрес пустульозної висипки спостерігався у середньому через 4 тиж лікування. Також слід зазначити швидший регрес постзапальної пігментації, порівняно з іншими засобами зовнішньої терапії. Стан, близький до клінічного одужання (регрес усіх морфологічних елементів, крім постзапальної гіперпігментації), виявлено у всіх хворих через 8 тиж лікування.

Також слід зазначити, що у 2 жінок у перші дні лікування спостерігалася відчуття печії та гіперемія, що виникала одразу після нанесення гелю, які тривали близько 15 хв і минали самостійно.

Усі хворі вказували на добру переносність препарату і комфорт під час нанесення на відміну від деяких антипаразитарних засобів зовніш-

ньої терапії. Слід зазначити, що в однієї хворої під час лікування виник простий контактний дерматит, але це було пов'язано з алергією на препарати, що містять ромашку, в анамнезі.

Після закінчення лікування хворі перебували під спостереженням протягом 6 тиж. Рецидивів за цей період не спостерігалася.

На 7-й день після закінчення лікування досліджено шкіру хворих на наявність кліщів-демоцидів. У всіх хворих спостерігалася повна елімінація збудників. Також додаткове дослідження ми проводили через місяць після закінчення лікування. Слід зазначити, що на момент дослідження у всіх хворих була ремісія основного захворювання і лабораторно було підтверджено відсутність кліщів у лусочках шкіри і вмісті вивідних протоків сальних залоз.

Таким чином, застосування препаратів «Стоп Демодекс» виявилось ефективним, безпечним і може бути рекомендованим для лікування дерматозів шкіри обличчя, таких як розацеа, періоральний дерматит, вугрова хвороба, себорейний дерматит, ускладнених демодекозом, а також із профілактичною метою. Рекомендовано застосування наведеної вище схеми лікування.

### Висновки

Перевагою запропонованого способу є висока ефективність та доступність, зручність у використанні, можливість комплексної терапії вугрової хвороби, розацеа, періорального дерматиту, себорейного дерматиту, ускладнених демодекозом, із впливом на всі ланки розвитку патологічного процесу, що дасть змогу прискорити еволюцію клінічних виявів хвороби та терміни лікування, що в свою чергу допоможе покращити медико-соціальні показники життя хворих.

### Список літератури

1. Абрагамович Л.С. Розацеазна хвороба: стан гепатобіліарної системи та її роль в етіології й патогенезі, принципи лікування // Практична медицина.— 2003.— Т. 2, № 2.— С. 88–96.
2. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Лечащий врач.— 2003.— № 4.— С. 4–6.
3. Каложна Л.Д., Корольова Ж.В., Возіанова С.В. та ін. Вікові аспекти патогенезу хронічних дерматозів у жінок // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.— К.: [б. в.], 2008.— Вып. 17.— С. 301–307.
4. Коган Б.Г. Діагностика і терапія розацеа, демодекозу, дерматиту періорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2006.— 44 с.
5. Корнева Л.В., Махнева Н.В., Базовая Д.А. Роаккутан в случае сочетанной патологии acne vulgaris и acne rosacea // IX Всерос. съезд дерматовенерол.: Тез. науч. работ.— М.: [б. и.], 2005.— Т. 1.— С. 94–98.
6. Огурцова А.Н. Дифференцированный подход к лечению угревой болезни // Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии. Сб. работ.— Одесса, 2003.— С. 83–85.
7. Потекаев Н.Н. Акне и розацеа / Под ред. Н.Н. Потекаева.— М.: Бином, 2007.— 231 с.
8. Проценко Т.В., Кондратенко И.В. Опыт лечения больных угревой болезнью // Новости медицины и фармации.— 2002.— № 9.— 10.— С. 4.
9. Akhiani M., Ehsani A.H., Ghiasi M., Jafari A.K. Comparison of efficacy of azithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial // Int. J. Dermatology.— 2008.— Vol. 47, N 3.— P. 284–288.
10. Amichai B., Grunvald M., Avinoach J., Halevy S. Granulomatous rosacea associated with Demodex folliculorum // J. Dermatol.— 1992.— Vol. 31, N 10.— P. 718–726.
11. Dahl M.V., Jarratt M., Kaplan D. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 45.— P. 723–730.

Л.Д. Калюжная, Е.А. Бардова

## Опыт применения препарата «Стоп Демодекс» в лечении сочетанных патологий кожи лица

В статье приведены данные клинического наблюдения применения препаратов «Стоп Демодекс» при лечении розацеа, периорального дерматита, угревой болезни, осложненных демодекозом.

L.D. Kaluzhna, K. Bardova

## Treatment of combined face diseases with new external medicine Stop Demodex

This article represented results of clinical study of use new external medicine *Stop Demodex* in treatment of rosacea, perioral dermatitis, acne, seborreic dermatitis, complicated with demodicosis.



Е.С. Шмелькова

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования

## Современное комплексное лечение при атипичных формах микроспории

### Ключевые слова

Микроспория, атипичные формы микроспории, терапия.

Микроспория — одно из самых распространенных грибковых заболеваний из группы дерматофитий, при котором поражаются кожа и волосы, а в редких случаях — и ногтевые пластинки. Название этого микоза происходит от имени его возбудителя — гриба рода *Microsporum*, который относится к дерматофитам. Заболевание известно также как стригущий лишай (термин объединяет микроспорию и трихофитию), что обусловлено особенностями его клинической картины. Возбудитель микроспории впервые описал в 1843 году Gruby, который назвал его микроспорум Одуэна в честь врача и зоолога Audouin [4, 9, 15].

Микроспорию считают болезнью детского возраста. На ее долю приходится значительная часть дерматофитий с поражением волос, достаточно часто патология развивается у новорожденных. Взрослые болеют редко, преимущественно молодые женщины. Редкость заболевания микроспорией взрослых, особенно с поражением волосистой части головы, и обычно наступающее спонтанное выздоровление при начале в пубертатный период объясняется наличием в волосах взрослых людей фунгистатических органических кислот (в частности ундециленовой кислоты) [8, 12, 14].

Особую опасность в эпидемиологическом плане представляют больные с поражением волосистой части головы. Эта форма микоза, во-первых, наиболее часто диагностируется несвоевременно, а, во-вторых, ее терапия сопряжена с определенными сложностями. Возросла частота возникновения этого микоза у взрослых, причем не только с традиционной для лиц старшего возраста локализацией на гладкой коже, но и на во-

лосистой части головы. Следует отметить, что у взрослых достаточно часто отмечают атипичные формы поражения [1, 7, 8].

Сегодня известно более двадцати видов гриба *Microsporum*. Из них в качестве патогенов выделяют следующие:

- антропофильная группа — *M. ferrugineum*, *M. audouinii*, *M. distortum*, *M. rivalieri*, *M. lanuginosum*;
- зоофильная группа — *M. canis*, *M. nanum*, *M. persicolor*;
- геофильная группа — *M. gypseum*, *M. cookeii*, *Keratinomyces ajelloii*.

Из перечисленных видов лишь *M. canis* (seu *lanosum*) в последние годы стал практически единственным возбудителем микроспории. Попав на кожу, он внедряется в нее и начинает размножаться. При расположении вблизи устьев волосных фолликулов споры гриба прорастают, что приводит к поражению волоса. Довольно быстро распространяясь по поверхности волоса, мицелий разрушает кутикулу, между чешуйками которой скапливаются споры. Таким образом, гриб окружает волос, формируя чехол, и плотно заполняет фолликулярный аппарат [2, 10, 13].

В месте внедрения гриба в кожу появляется отчетливое, возвышающееся эритематозное пятно с четкими границами. Постепенно пятно увеличивается в диаметре и инфильтрируется. По периферии формируется непрерывный возвышающийся валик, представленный мелкими узелками, пузырьками и корочками. В центральной части воспалительные явления разрешаются, вследствие чего она приобретает бледно-розовую окраску, с отрубевидным шелушением на поверхности, очаг имеет вид кольца. В результа-

те аутоинокуляции гриба в центральной части и повторного развития воспалительного процесса образуются причудливые очаги типа «кольцо в кольце». Такие ирисоподобные фигуры чаще встречаются при антропонозной микроспории.

В процесс нередко вовлекаются пушковые волосы, что затрудняет лечение заболевания. Количество очагов при микроспории гладкой кожи, как правило, небольшое. Местами локализации сыпи могут быть как открытые, так и закрытые участки кожи. Однако наиболее часто очаги располагаются на коже лица, шеи, предплечий и плеч. Субъективных ощущений нет, или беспокойт умеренный зуд [6, 11].

К атипичным вариантам микроспории волосистой части головы относят:

- инфильтративную;
- нагноительную (глубокою);
- экссудативную;
- трихофитоидную;
- себорейную формы [9].

При *инфильтративной форме* микроспории очаг на волосистой части головы несколько возвышается над окружающей кожей, гиперемирован, волосы чаще обломаны на уровне 3—4 мм. Следует особо подчеркнуть, что при этой разновидности микроспории слабо выражен чехлик из спор гриба у корня обломанных волос.

При *нагноительной форме* на фоне значительного воспаления и инфильтрации формируются мягкие узлы синюшно-красного цвета, поверхность которых покрыта пустулами. При надавливании сквозь фолликулярные отверстия выделяется гной.

*Экссудативная микроспория* волосистой части головы характеризуется выраженной гиперемией и отеком с располагающимися на этом фоне мелкими пузырьками. Вследствие постоянного пропитывания чешуек серозным экссудатом и склеивания их образуются плотные корки, при удалении которых обнажается влажная эрозивная поверхность очага.

При *трихофитоидной форме* микроспории на волосистой части головы рассеяны многочисленные мелкие очаги со слабым отрубевидным шелушением. Границы очагов нечеткие, явлений острого воспаления нет, волосы обломаны на уровне 1—2 мм над окружающей кожей. Встречаются и здоровые волосы. Трихофитоидная микроспория чаще бывает у лиц старших возрастных групп, анамнез которых отягощен серьезными сопутствующими заболеваниями.

При себорейной микроспории волосистой части головы отмечается, главным образом, разрежение волос. Очаги обильно покрыты желтоватыми чешуйками, при удалении которых мож-

но обнаружить незначительное количество обломанных волос [4, 7, 9].

**Терапия** при микроспории заключается в обязательном назначении противогрибковых препаратов внутрь и наружно.

Показания для назначения системных антимикотиков:

- очаги поражения на волосистой части головы;
- множественные очаги поражения гладкой кожи туловища и конечностей;
- очаги на гладкой коже с пораженными пушковыми волосами в них [5, 8].

Целью терапии является полное и безопасное излечение пациента, что особенно важно в детском возрасте. В течение нескольких десятилетий единственным препаратом для лечения больных микроспорией оставался гризеофульвин. Однако из-за множества побочных эффектов был заменен в большинстве стран на наиболее безопасные противогрибковые препараты (например, тербинафин). Гризеофульвин относится к группе антибиотиков («Полиен»). Имеет ряд побочных эффектов:

- высокая токсичность: гепато-, нефро- и нейротоксичность;
- лейкопения;
- канцерогенное, тератогенное, эмбриотоксическое действие;
- снижение скорости и точности адаптивных реакций;
- аллергическое воздействие;
- фотосенсибилизация;
- аллергические реакции.

Гризеофульвин противопоказан: при заболеваниях печени, почек, крови, лейкопении, неврологических заболеваниях (ДЦП) [2, 9]. Кроме того, родители часто забывают давать препарат детям с маслом (гризеофульвин плохо всасывается в пищеварительном канале).

Сегодня наиболее безопасной и эффективной является противогрибковая группа талиламинов (препарат Ламикон®).

Цель исследования — изучить эффективность противогрибкового препарата Ламикон® (тербинафин) у детей и взрослых, больных микроспорией волосистой части головы и/или гладкой кожи.

## Материалы и методы

Под наблюдением в стационарном отделении кожно-венерологического диспансера № 4 находились 48 пациентов с микроспорией волосистой части головы и гладкой кожи в возрасте от 3 до 45 лет — 41 ребенок и 7 взрослых. Длительность заболевания до поступления в стационар составляла от 10 дней до 7 нед. Источником заражения детей явились бродячие и до-

машинные собаки (15 пациентов), бродячие и домашние кошки (24 пациента), источник не установлен у 9 больных. Сочетанное поражение волосистой части головы и гладкой кожи отмечено у 19 обследованных, поражение только волосистой части головы было у 18, а у 11 выявлены очаги на гладкой коже. У больных отмечены атипичные формы заболевания: инфильтративная — у 15, нагноительная — у 13, трихофитоидная — у 7, экссудативная и себорейная — соответственно у 8 и 5 пациентов.

Клинический диагноз у всех больных подтвержден результатами микроскопического анализа и люминесцентного исследования в лучах лампы Вуда (зеленое свечение пораженных очагов).

Всем больным был назначен Ламикон®.

- Детям :
  - с массой тела меньше 20 кг — 62,5 мг/сут;
  - от 20 до 40 кг — 125 мг/сут;
  - более 40 кг — 250 мг/сут.
- Взрослым — 250 мг/сут.

Ламикон® (тербинафин) обладает двойным действием — фунгистатическим и фунгицидным. На ранних этапах биосинтеза стероидов в клетке гриба тербинафин угнетает фермент сквален-эпоксидазу, что приводит к губительным для клетки гриба процессам. Недостаточность этого фермента ведет к дефициту эргостерина, необходимого компонента клеточных мембран гриба. Мембраны теряют прочность, а клетки — способность к размножению, росту и развитию, однако, сохраняют способность к выживанию — результат фунгистатического действия. Одновременно в клетке нарастает количество сквалена, высокомолекулярного углеводорода, который, как губка, экстрагирует липиды из клеточных мембран. Увеличивающиеся в объеме липидные гранулы сквалена разрывают дефектные клеточные мембраны, что заканчивается гибелью клетки гриба. Ламикон® хорошо всасывается из пищеварительного канала и благодаря липофильным свойствам накапливается в дерме, эпидермисе и жировых тканях.

Препарат достаточно быстро концентрируется в роговом слое эпидермиса, волосах и ногтях, длительно сохраняясь в терапевтических концентрациях после его отмены.

## Результаты и обсуждение

Длительность лечения больных микроспорией составляла от 2 до 10 нед. Системная терапия сочеталась с наружным лечением, которое заключалось в нанесении на очаги 1 % спрея Ламикон®.

У больных микроспорией гладкой кожи при контрольной микроскопии соскобов с очагов поражения на гладкой коже на 10—14-й день лечения грибы в препарате не определялись. При поражении пушковых волос спор под микроскопом не было на 14—21-й день лечения. У большинства пациентов через 10—14 дней очаги поражения имели бледно-розовую окраску с буроватым оттенком и незначительным мелкопластинчатым шелушением, а к 21-му дню практически не отличались от участков здоровой кожи. Несколькими медленнее процесс шел у пациентов с поражением пушковых волос, однако он также полностью разрешился через 3—4 нед от начала терапии Ламиконом®. При поражении длинных волос системная терапия в основном продолжалась в среднем 4—6 нед. Микроскопическое исследование проводили еженедельно, до получения трех отрицательных результатов на наличие патогенных грибков в препарате, а также учитывали результаты люминесцентной диагностики в лучах лампы Вуда (нет свечения).

## Выводы

У всех пациентов с атипичными формами микроспории в процессе терапии препаратом Ламикон® достигнуто клиническое и этиологическое выздоровление.

В среднем через 6 нед у всех пациентов наступило клиническое и эпидемиологическое выздоровление.

Доза препарата зависела от массы тела детей и была эффективна на протяжении всего периода исследования.

Переносимость была хорошая, побочных эффектов при приеме не отмечено. Скваленэпоксидаза, которую угнетает тербинафин, не связана с системой цитохрома P450, поэтому Ламикон® не влияет на метаболизм гормонов и других лекарственных препаратов, что подтверждает его безопасное применение у детей и взрослых.

## Список литературы

1. Абидова З.М., Арифов С.С. Особенности эпидемиологии дерматомикозов и разработка методов патогенетической терапии // Новости дерматол. и венерол.— 2002.— № 2.— С. 8—9.
2. Адашкевич В.П., Шафранская Т.В., Прокурат С.В. Тербирил (тербинафин) в комплексной терапии больных микроспорией // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2 (17).— С. 63—65.
3. Евсеенко И.А. Ламизил в детской дерматологической практике // Мед. панорама.— 2004.— № 6 (41).— С. 35—39.

4. Корсунская И.М. Микроспория: Учебное пособие.— М.: РМАПО, 2001.— 31с.
5. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В., Пятикоп И.А. Микроспория сегодня: эпидемиология, особенности клиники, диагностики, лечения // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 2.— С. 43–47.
6. Потекаев Н.Н. К клинике и терапии микроспории // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 69–72.
7. Потекаев Н.Н. К клинике и терапии микроспории // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 69–72.
8. Проценко Т.В., Кравец Е.В. Опыт применения ламизила в комплексной терапии микроспории у детей // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 3 (17).— С. 24–25.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: Бином-пресс, 2003.— 440 с.
10. Федотов В.П., Лещенко В.М., Кубась В.Г. Актуальные вопросы дерматофитий // Дерматол., косметол., сексопатол.— 2000.— № 2 (4).— С. 7–12.
11. Favrot C., Zaugg N. Incidence, immunity and treatment of feline dermatophytosis // Schweiz. Arch. Tierheilkd.— 2005.— Bd. 147, N 5.— S. 205–212.
12. Gupta A.K. Dermatophytes: diagnosis and treatment // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 54, N 6.— P. 1050–1055.
13. Koumantaki-Mathioudaki E., Devliotou-Panagiotidou D., Rallis E. et al. Is itraconazole the treatment of choice in *Microsporum canis* tinea capitis // Drugs Exp. Clin. Res.— 2005.— Vol. 31 (suppl.).— P. 11–15.
14. Urbanowski S., Gwiedzinski Z., Nierebinska E. An open clinical pilot study of the efficacy and safety of 1 % cream of terbinafine in the topical treatment of tinea capitis and tinea cutisglabrae in children // Brussels.— 1995.— Vol. 171.— P. 227.
15. Wisuthsarewong W. Treatment of tinea capitis caused by *Microsporum ferrugineum* with itraconazole // J. Med. Assoc. Thai.— 2005.— Vol. 88 (suppl. 8).— P. 72–79.

К.С. Шмелькова

## Сучасне комплексне лікування при атипичних формах мікроспорії

Для лікування дітей та дорослих, хворих на мікроспорію застосовувався Ламікон® (тербінафін). У всіх хворих досягнуто клінічне та етіологічне одужання. Препарат не має побічної дії. При загальних та біохімічних аналізах крові і сечі відхилень від норми не виявлено.

E.S. Shmelkova

## Complex treatment of patients with different forms of micrisporia

For the treatment of children and adults with microsporia was used *Lamikon*® (terbinafin). A clinical and etiological recovery were shown in all patients. Medicine has no side effects. In general and biochemical blood tests departures from the norm wasn't found.



Е.В. Кравец

Донецкий государственный медицинский университет имени Максима Горького

## Тербинафин или гризеофульвин?

### Ключевые слова

Микозы, лечение, Ламикон®.

**М**икозы (грибковые заболевания) человека и животных — это заболевания, вызываемые патогенными, условно-патогенными и иногда сапрофитными грибами. При характеристике микозов используют общие положения об инфекции. Однако при этом необходимо учитывать особенности грибковых заболеваний, отличающие их от других инфекций (контагиозность, пути проникновения в организм человека, условия заражения и другие) [3].

Аллергическая перестройка различных органов и систем человека может быть обусловлена или изменена грибковыми микроорганизмами (их продуктами жизнедеятельности), тем более что микозы очень разнообразны и широко распространены во всем мире.

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый пятый житель нашей планеты страдает каким-либо грибковым заболеванием. Несмотря на очевидные успехи и достижения медицины, количество таких больных ежегодно увеличивается [11].

За последние десятилетия проблема грибковых заболеваний приобрела чрезвычайную актуальность. Это обусловлено резким увеличением заболеваемости микозами гладкой кожи и волосистой части головы у детей различного возраста, в том числе новорожденных [4], более тяжелым течением микотической инфекции на фоне частых нарушений иммунного статуса [1], изменением микробиологического пейзажа патологической флоры кожи [5].

Микозы являются причиной серьезных расстройств здоровых детей, при отягощенном соматическом состоянии нередко приобретают затяжное или хроническое течение с диссеминацией патологического процесса, развитием сенсibilизации и аллергических реакций [6, 7].

Актуальность проблемы грибковых заболеваний в Донецкой области обусловлена высоким уровнем и неуклонным ростом дерматофитий среди населения. Особое место в структуре дерматофитий занимает микроспория.

В 2009 г. в Донецке зарегистрировано 280 больных микроспорией, что на 18 случаев больше, чем в 2008 г. (262 случая), и на 37 случаев больше, чем в 2007 г. (243 случая). Показатель заболеваемости в 2009 г. на 100 000 детского населения — 164,6, что на 8,7 больше такового в 2008 г. (155,9) и на 20,3 больше такового в 2007 г. (144,3).

В 2009 г. зарегистрировано 126 случаев микроспории волосистой части головы у детей, что составило 45 % от общей заболеваемости микроспорией. За 2009 г. отмечено увеличение заболеваемости микроспорией волосистой части головы по сравнению с 2008 г. на 19 (15,1 %) случаев и по сравнению с 2001 г. — на 23 (42,4 %) случая. Показатель заболеваемости детского населения микроспорией волосистой части головы составил в 2009 г. 74,1 на 100 000 детского населения (рисунок), что на 10,4 больше аналогичного показателя в 2008 г. (63,7) и на 12,9 больше такового в 2007 г. (61,2).

В 2009 г. зарегистрировано 154 случая микроспории с поражением гладкой кожи у детей, что на один случай меньше, чем в 2008 г., и на 14 случаев больше, чем в 2007-м, и составляет 55 % от общей заболеваемости микроспорией.

В 2009 г. отмечается незначительное (на 0,6 %) уменьшение количества случаев заболеваемости детей микроспорией с поражением гладкой кожи по сравнению с 2008 г. и увеличение на 9,7 по сравнению с 2007 г. Показатель заболеваемости на 100 000 детского населения в 2009 г. составил 90,6, что на 1,8 меньше, чем в 2008-м (92,3) и на 7,4 больше, чем в 2007 г. (83,2).

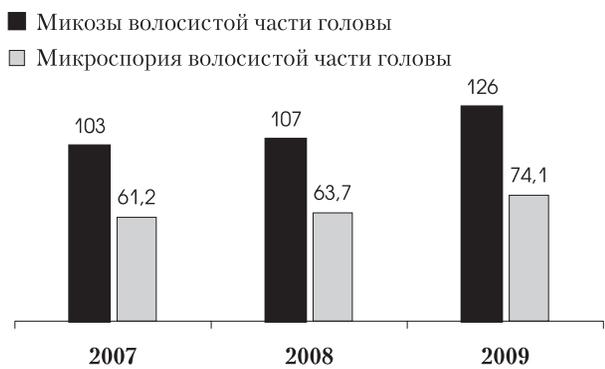


Рисунок. **Заболееваемость микроспорией волосистой части головы в г. Донецке в 2007—2009 гг., на 100 тыс. детского населения**

Микроспория — высококонтагиозное, грибковое заболевание из группы дерматофитий, при котором поражаются кожа, волосы и изредка ногтевые пластинки. Отмечается преимущественно у детей в возрасте до 14—15 лет; взрослые болеют редко [11].

Заболееваемость микроспорией колеблется в течение года и во многом зависит от приплода котят, представляющих собой основной источник инфекции. По данным статистической отчетности, в году бывает два пика заболееваемости: первый приходится на май-июнь, другой наблюдается в сентябре-ноябре. Выявляют как свежие, так и стертые, прежде не распознанные формы микроспории [4].

Возбудителем заболевания являются грибы рода *Microsporum*. В настоящее время известно более двадцати их видов. В качестве патогенов выделяют следующие:

- антропофильная группа — *M. ferrugineum*, *M. audouinii*, *M. distortum*, *M. rivalieri*, *M. lanigeronii*;
- зоофильная группа — *M. canis*, *M. nanum*, *M. persicolor*;
- геофильная группа — *M. gypseum*, *M. cookeii*, *Keratynomyces ajelloii*.

Из перечисленных видов *M. canis* в последние годы стал практически единственным возбудителем микроспории [4]: в Донецке — в 100 % случаев.

Для подтверждения клинического диагноза микроспории применяют микроскопическое, культуральное и люминесцентное исследования.

Микроскопическому исследованию подвергают чешуйки из очагов при поражении гладкой кожи, а при вовлечении в процесс волосистой части головы — обломки волос. В чешуйках из очагов на гладкой коже обнаруживают извитые нити септированного мицелия. При микроскопическом изучении пораженного волоса выявляют множество мелких спор (2—3 мкм) на его по-

верхности (поражение по типу *ectothrix*). В связи с этим границы волоса выглядят размытыми. Споры, окружающие волос, располагаются хаотично, напоподобие мозаики.

Проведение культуральной диагностики требуется для идентификации гриба-возбудителя. Метод позволяет определить род и вид возбудителя и, следовательно, проводить адекватную терапию и профилактику заболевания. Патологический материал (чешуйки, волосы) помещают на среду Сабуро. Рост колоний *Microsporum canis* (основного возбудителя микроспории) отмечается на 3-й день после посева. К 10-му дню колония достигает диаметра 4—5 см и представлена плоским диском, покрытым беловатым, нежным пушком, который лучиками стелется по стенкам пробирки. Обратная сторона колонии имеет желтую окраску. Люминесцентное исследование основано на выявлении ярко-зеленого свечения волос, пораженных грибами рода *Microsporum*, при обследовании под лампой Вуда. Светятся как длинные, так и пушковые волосы. Этот метод служит: для идентификации возбудителя; выявления пораженных волос; оценки результатов терапии; контроля за лицами, контактировавшими с больным; выявления инфекции у животных [3].

Как известно, еще несколько лет назад широко применяли гризеофульвин. Гризеофульвин — это хлорсодержащий антибиотик, продукт биосинтеза плесневых грибов рода пенициллиум, который неплохо зарекомендовал себя в лечении микроспории. Поэтому при приеме гризеофульвина и одновременном лечении антибиотиками пенициллинового ряда очень часто возникают кожно-слизистые аллергические осложнения.

Большое неудобство в применении гризеофульвина связано с тем, что суточная доза гризеофульвина (22 мг/кг массы тела) делится на 3—4 равные части и принимается с одной чайной ложкой растительного масла. Масло стимулирует эвакуацию желчи и способствует растворению гризеофульвина. Кроме того, благодаря наличию в нем витамина Е (α-токоферола) замедляется метаболизм гризеофульвина и увеличивается длительность действия препарата. Гризеофульвин необходимо запивать каким-нибудь кислым соком, поскольку он лучше усваивается в кислой среде.

Учитывая худшую всасываемость гризеофульвина при наличии гельминтов, до или во время терапии гризеофульвином показана дегельминтация [8]. Гризеофульвин несколько усиливает иммунодефицитные состояния, на фоне которых, как правило, возникает микроспория. Гризеофульвин противопоказан при гепатитах, перенесенных не более года тому назад

и проявляющихся субъективными ощущениями и/или повышенным уровнем билирубина и печеночных ферментов; при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; заболеваниях почек; невритах, особенно зрительных и слуховых нервов; злокачественных и быстрорастущих доброкачественных опухолях; болезнях крови; фотодерматозах и близких к ним состояниях; нарушении мозгового кровообращения; маточных и других кровотечениях.

Следует учитывать, что адекватная доза гризеофульвина у больных микроспорией не должна превышать предельно допустимую — 1,0 г (8 таблеток). В противном случае проявляются токсико-аллергические свойства антибиотика. У взрослых и крупных детей с массой тела более 60 кг назначение адекватной дозы препарата практически не представляется возможным.

Достойной альтернативой гризеофульвину является тербинафин. Ламикон® — лидер в системной терапии грибковых поражений волосистой части головы и пушковых волос, а также других поражений. Механизм действия заключается в ингибировании биосинтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны грибов. Во время лечения препаратом Ламикон® не наблюдают резистентности. Как показало двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, результаты которого были опубликованы в мартовском номере *Journal of the American Academy of Dermatology*, противогрибковый препарат тербинафин способен восстанавливать клеточный иммунитет.

Фармакокинетика препарата обеспечивает его достаточно высокую антимикотическую эффективность при отсутствии системных побочных эффектов, препарат не подвергается существенной резорбции и не определяется в крови, что является безопасным для применения у детей [9]. В кожу и ее придатки Ламикон® поступает путем простой диффузии, а также экскреции салными железами.

По лимфатическим сосудам данный препарат достигает инфильтративно-нагноительных и абсцедирующих очагов микоза с лимфаденитами и лимфангитами, благодаря липофильности и связи с хиломикронами. В связи с этим наблюдается наибольшая активность препарата Ламикон® больных тяжелыми осложненными инфильтративно-нагноительными формами дерматофитий с поражением волос. По данным М. Цой и М.Д. Алаевой (1996), ускоряется процесс выздоровления на 3,3 дня, при инфильтративной — на 6,3 дня, при нагноительной — на 8,2 дня по сравнению с терапией гризеофульвином. Такая высокая эффективность препарата

связана не только с высокой противогрибковой активностью и лимфатическим транспортом, а также с выраженными антибактериальными свойствами, сравнимыми с действием гентамицина, и противовоспалительным действием вследствие подавления пероксидазной активности гидроксильных радикалов полиненасыщенных жирных кислот.

Можно отметить следующие преимущества препарата Ламикон®:

- обладает максимальной дерматотропностью;
- наиболее чувствителен к дерматофитам (80—96 %);
- максимальная концентрация в тканях на 2-й день увеличивается в 10 раз, на 12-й — в 70 раз;
- разрешен для применения в детской практике (старше 3 лет);
- безопасен в применении (не влияет на эндокринные органы, выводится почками на 70 %, не угнетает иммунитет, не вступает в лекарственные взаимодействия с другими препаратами);
- широкий спектр действия;
- максимально удобен в применении (1 раз в сутки), не требует особых условий всасывания.

Сравнительная характеристика Ламикона® и гризеофульвина приведена в таблице.

Учитывая изложенное, Ламикон® — препарат выбора в нашем исследовании по применению у детей с микроспорией волосистой части головы.

## Материалы и методы

Под наблюдением в микологическом отделении № 4 городского кожно-венерологического диспансера № 1 г. Донецка находилось 15 детей (9 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 3 до 15 лет с диагнозом «микроспория волосистой части головы». У детей имелись относительные противопоказания к назначению гризеофульвина: дискинезия желчевыводящих путей с диспептическими явлениями у 9 (60 %), лейкоз — у 1 (6,7 %), детский церебральный паралич с гиперкинезами — у 2 (13,3 %), бронхиальная астма с эозинофилией — у 2 (13,3 %) и 1 (6,7 %) ребенок с перенесенным гепатитом А 6 месяцев назад. Длительность заболевания до поступления в стационар составила от одной недели до 2 месяцев. Наблюдали высыпания — от единичных до множественных очагов поражения на различных участках волосистой части головы. Типичная форма микроспории отмечалась у 12 (80 %) детей, инфильтративно-нагноительная форма микроспории волосистой части головы — у 3 (20 %).

Все дети подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию, в том числе люминесцентной диагностике. Общеклинические исследования включали общие гематологи-

Таблиця. Сравнительная характеристика гризеофульвина и препарата Ламикон®

Характеристика	Гризеофульвин	Ламикон®
Механизм действия	Антибиотик пенициллинового ряда	Действует на ранний синтез эргостерола в клетке гриба
Удобство применения	Требует обязательного приема с пищей	Не зависит от приема пищи
Всасываемость	Требует кислой среды	Не зависит от кислотности желудка, всасывается на 99 %, связывается с белками плазмы крови
Растворимость	Необходима желчь (поэтому лекарство принимать с растительным маслом)	Хорошо растворяется в воде
Усваивается с жирной пищей или маслом	Только с жирной пищей или с маслом	Независимо от приема жирной пищи или масла
Длительность нахождения в тканях	Зависит от наличия витамина Е, который замедляет выведение	Стабильно высокие концентрации в крови
Особенности применения	Нельзя применять с антибиотиками пенициллинового ряда, противопоказан пациентам с отягощенным аллергическим анамнезом к пенициллину	Не взаимодействует с медикаментами, а также ферментными системами, включая цитохром Р450. Действие избирательно и направлено на грибковую клетку
Пищеварительная система	Тошнота, рвота, диарея, боль в эпигастрии	Не отмечено побочных эффектов
Аллергические реакции	Крапивница, мультиформная эритема, ангионевротический отек	Не отмечено побочных эффектов
Центральная и периферическая нервная система	Головная боль, чувство усталости, слабость, головокружение, спутанность сознания, нарушение сна, парестезии конечностей, периферическая невропатия	Не отмечено побочных эффектов
Система кроветворения	Гранулоцитопения, лейкопения, анемия	Не отмечено побочных эффектов
Канцерогенность	Канцерогенен	Отсутствует
Мочевыводящая система	Протеинурия, нефрит	Не отмечено побочных эффектов
Иммунная система	Снижает иммунитет	Не воздействует
Системное действие	Да	Менее 5 %
Гепатобилиарная система	Гепатотоксичность, редко гепатит	Минимальная гепатотоксичность — 1 : 14 000; 70 % выводится почками
Фоточувствительность	Фототоксичный	Не фототоксичный
Кратность приема	3–4 раза в сутки	1 раз в сутки
Влияние на скорость реакций	Замедляет	Не влияет

ческие исследования с расшифровкой лейкоформулы крови; сахар крови; общий анализ мочи; анализ кала на яйца глист; соскоб на энтеробиоз.

Микробиологическое обследование включало: микроскопическое исследование патологического материала (волос, чешуек кожи) и культуральную диагностику для идентификации вида возбудителя и целенаправленного проведения противоэпидемических мероприятий. Для микроскопического исследования брали материалы с очагов поражения: чешуйки — скальпелем, волосы — пинцетом.

Нативный материал наносили на предметное стекло, волосы брали на исследование по 2–3 штуки, помещали на середину предметного стекла. На патологический материал наносили 1–3 капли 10–30 % раствора гидроксида калия. Микроскопию проводили через 10–15 мин, препараты до наложения покровного стекла по-

догревали на пламени горелки, не доводя щелочь до кипения.

При культуральном исследовании выделяли культуры гриба путем посева патологического материала на питательную среду, изучали ее макроскопическое и микроскопическое строение, получали чистую культуру, проводили идентификацию гриба. Взятый материал перед посевом сортировали и измельчали на стерильном предметном стекле или в чашке Петри. Частицы волос при посеве помещали в пробирку на среду Сабуро. Колонии считали зрелыми в возрасте 2 недели. При описании внешнего вида колонии уточняли название гриба (предполагаемое или известное), диаметр колонии в сантиметрах. После осмотра проводили изучение колоний непосредственно в чашке при малом увеличении микроскопа. Затем готовили препараты для микроскопии на предметном стекле.

Люминесцентный метод проводили при помощи лампы Вуда в специальной «темной комнате». Его использовали для выявления стертых клинических форм заболевания с поражением волос. Для этого удаляли пинцетом волосы из предполагаемых мест внедрения гриба и просматривали под люминесцентной лампой корни волос.

Известно, что возбудитель микоспории отличается самой высокой устойчивостью по сравнению с другими грибами-дерматофитами. Например, суточная доза гризеофульвина, составляющая у больных руброфитией 16 мг/кг, трихофитией — 18 мг/кг, при микоспории должна быть увеличена до 22 мг/кг. Высокая устойчивость спор пушистого микроспорула обусловлена наличием у них очень плотной шестислойной оболочки, усиленной продольными и циркулярными реберными выступами [10]. Поэтому для лечения пациентов был использован препарат Ламикон® с учетом наблюдений С. Потекаева и соавт. (1997) и методических рекомендаций И.М. Корсунской (2001). Ламикон® назначали детям с массой тела 20 кг в дозе 94 мг, 20–40 кг — 187 мг, более 40 кг — 250 мг. Препарат применяли однократно, после приема пищи, независимо от уровня кислотности желудочного сока. Все дети получали гепатопротекторы, эубиотики, антигистаминные препараты, витамины, местную антимикотическую терапию.

Клинико-микологический контроль эффективности терапии проводили во время лечения на 14-е, 21-е, 28-е сутки в микологической лаборатории, а также проводили люминесцентную диагностику под лучами лампы Вуда.

## Результаты и обсуждение

На 14-е сутки у всех больных микоспорией гладкой кожи был высеян в бактериологической лаборатории на среде Сабуро *Microsporum canis*.

Анализ ближайших результатов лечения показал, что клинико-микологическое излечение достигнуто у всех наблюдавшихся детей. Средняя длительность лечения составила 28 дней. Отклонения лабораторных показателей во время приема препарата Ламикон® не были зарегистрированы ни у одного больного в течение лечения, а также в последующие 2 месяца (амбулаторный контроль).

В клинической динамике регресса микотического процесса на волосистой части головы у всех детей отмечено уменьшение гиперемии, шелушения, отечности в очагах поражения, а также при атипичной форме уменьшение инфильтрации и очищение очагов поражения. Ни у одного больного не отмечено аллергической реакции на данный препарат.

## Выводы

Данные зарубежных клинических исследований, сравнительные характеристики гризеофульвина и тербинафина (таблица), а также результаты собственного исследования позволяют сделать вывод, что Ламикон® — препарат первого выбора у детей с микоспорией волосистой части головы. Учитывая высокую эффективность, безопасность и удобство применения препарата Ламикон®, мы рекомендуем его использование при лечении детей с 3-летнего возраста.

## Список литературы

1. Абидова З.М., Арифов С.С. Особенности эпидемиологии дерматомикозов и разработка методов патогенетической терапии // Новости дерматол. и венерол.— 2002.— № 2.— С. 8–9.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Ламікон. Реєстраційне посвідчення № Р.2714/01/01.
3. Каложная Л.Д., Королева Ж.В., Турик Н.В. Случай резистентной терапии микоспории волосистой части головы // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 1999.— № 2.— С. 85–86.
4. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л. и др. Аллергия и грибковые болезни. Руководство для врачей.— Луганск: Элтон-2, 2005.— 520 с.
5. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В., Пятикоп И.Л. Микоспория сегодня: эпидемиология, особенности клиники, диагностики, лечения // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 2.— С. 43–47.
6. Новицкий Р.И. Современные методы терапии грибковых дерматозов // Новости фармации и медицины.— 1996.— № 2–3.— С. 34–40.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: Бинном, 2003.— 440 с.
8. Умаханов А.Х. Клиническое течение и эффективность специфической терапии дерматофитий волосистой части головы у детей с сопутствующими гельминтами: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1999.— 27 с.
9. Федотов В.П., Лещенко В.М., Кубась В.Г. Актуальные вопросы дерматофитий // Дерматол., косметол., сексопатол.— 2000.— № 2 (4)— С. 7–10.
10. Шадыев Х.К. Ультраструктура *Microsporum canis* и ее изменения под влиянием гризеофульвина: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1976.— 17 с.
11. Nelson J.D., McCracken G.H. Tinea Capitis // Ped. Infect. Dis. J. Newsletter.— 2005.— N 24 (2).

О.В. Кравець

## Тербінафін чи гризеофульвін?

Наведено дані про лікування 15 хворих на мікози волосистої частини голови (9 хлопчиків та 6 дівчаток) препаратом Ламікон®. Зроблено висновок про доцільність та високу ефективність лікування мікотичних захворювань зазначеним препаратом і відсутність побічної дії.

E.V. Kravets

## Terbinafine or griseofulvin?

Data of treatment 15 patients with mycoses (9 boys and 6 girls) with head mycoses with Lamikon® is presented. The conclusion about necessity and high efficiency of treatment of mycoses by this method and about absence of collateral actions of application of this preparation is made.



В.В. Короленко

Національний медичний університет  
імені О.О.Богомольця, Київ

## Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертаконазолу в їх лікуванні

### Ключові слова

Мікози, класифікація, лікування, антимікотичні препарати, сертаконазол.

Друга половина ХХ століття характеризувалася помітним зростанням рівня захворюваності на мікоз. Широкого територіального поширення набула низка грибкових інфекцій, зокрема дерматофітій, що можна пояснити інтенсивною міграцією населення та зміною способу життя в індустріальних країнах. Це зростання не вдалося зупинити і після впровадження новітніх фармацевтичних засобів.

За даними ВООЗ, кожний п'ятий житель Землі інфікований грибами, а кожний десятий має виражені клінічні вияви. Частота ураження населення європейських країн мікотичними інфекціями стоп становить від 20 до 70 % [6]. Аналогічна ситуація склалася і в Україні. Цьому значною мірою сприяли соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Серед перших слід вказати погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, зокрема басейнів, саун, косметологічних кабінетів, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути джерелом інфекції, а також певні проблеми у лікуванні хворих з грибковими захворюваннями із соціально неблагополучних прошарків населення. Медичними чинниками є загальне погіршення показників імунітету населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, що часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція).

Ці причини сприяють зростанню захворюваності на системні мікози (криптококоз, гістоплазмоз, паракокцидіомікоз тощо), що через високу вартість лікування основного захворювання набувають важливого соціально-економічного

значення. Так, в Україні за останнє десятиліття частота мікозів серед онкологічних хворих зросла з менше 5 до 25 % [6]. Серед лікувальних чинників провідна роль належить застосуванню антибіотиків широкого спектра дії, використанню імуносупресивних препаратів при трансплантації органів тощо. Не останню роль відіграють і недоліки існуючих препаратів, зокрема недостатня клінічна ефективність, токсичність, побічні ефекти. Таким чином, проблема мікозів змушує медиків та фармацевтів усього світу сконцентрувати зусилля для її розв'язання.

На сьогодні відомо понад 400 видів грибів, здатних викликати захворювання у людини. Питання про збудників мікозів ускладнюється й тим, що низка хвороб клінічно дуже подібних до грибкових, насправді спричинені інфекційними агентами інших таксономічних груп (бактеріями та хромовиками), тому дістали назву псевдомікозів. До бактерій належать збудники еритразми (*Corynebacterium minutissimum*), актиномікозу (*Actinomyces spp.*), нокардіозів (*Nocardia spp.*) та інших; до царства хромовиків (*Chromista*), нещодавно відокремленого від царства грибів, — збудники пітіозу (*Pythium insidiosum*) та риноспоридіозу (*Rhinosporidium seeberi*). Інші грибкові захворювання викликають представники царства грибів (*Fungi*) трьох класів:

1) зигоміцети (збудники мукорозів, ентомофторозів);

2) аскоміцети (збудники кандидозів, хромобластомікозу, феогіфомікозів, зокрема і чорної п'єдри, фузаріозу, фавусу, трихофітії, мікроспорії, епідермофітії, гістоплазмозу, бластомікозу, паракокцидіомікозу (американського бластомікозу), кокцидіомікозу та ін.);

3) базидіоміцети (збудники криптококозу, білої п'єдри, маласезіозів, у тому числі різнокольорового лишая та ін.) [3].

Така детальна класифікація важлива тому, що від систематичної належності того чи іншого збудника мікозу залежить вибір лікувальної тактики. Класичний приклад — еритразма, збудника якої тривалий час вважали настільки близьким до гриба — збудника висівкоподібного лишая, що зараховували їх до одного роду *Microsporon*. Проте з'ясувалося, що збудник еритразми чутливий до антибактеріального засобу — антибіотика еритроміцину і зовсім нечутливий до протигрибкових препаратів, на які добре реагує збудник висівкоподібного лишая. Зарахування мікробіологами збудника еритразми до бактерій поклато край дискусії щодо етіології цього захворювання.

Проблема мікозів зумовлена певним чином і тим, що досі немає загально визнаної класифікації цих хвороб. На території колишнього СРСР найпопулярнішою є класифікація М.Д. Шеклакова (1976):

1. Кератомікози (висівкоподібний лишай, вузлова трихоспорія, пахвовий трихомікоз та еритразма).
2. Дерматомікози (їхніх збудників називають зазвичай дерматофітами):
  - а) епідермомікози (епідермофітія, руброфітія);
  - б) трихомікози (трихофітія, мікроспорія, фавус).
3. Кандидоз.
4. Глибокі мікози.

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду прийнято іншу схему:

*I. Мікози шкіри й слизових оболонок* (поверхневі мікози) — уражають лише шкіру та її придатки, а також поверхневі шари слизових оболонок. Інфікування відбувається внаслідок прямого контакту з активним вогнищем. Ураження власне шкіри називаються дерматомікозами, волосся — трихомікозами, нігтів — оніхомікозами. До цієї групи належать дерматофітії, маласезіози, поверхневі кандидози, а також деякі рідкісні тропічні мікози. Захворювання цієї групи не становлять загрози для життя, часто обмежуються локальними ділянками і створюють переважно косметичні проблеми. Зрідка, лише в осіб з імунodefіцитом, вони уражують прилеглі до шкіри тканини.

*II. Підшкірні мікози* — уражають дерму й глибші м'які тканини, що лежать під шкірою. Ці захворювання називають хворобами імплантації, оскільки зазвичай виникають у разі потрапляння грибів внаслідок травми. Основні вогнища ураження — в дермі та гіподермі, залучення до інфекційного процесу м'язів, кісток та суглобів

відбувається зрідка, ще рідше виникає фунге́мія. До підшкірних мікозів належать хромомікоз, споротрихоз, еуміцетоз, феогіфомікози і низка інших рідкісних мікозів.

*III. Опортуністичні глибокі мікози* — група інфекцій, викликаних умовно-патогенними грибами, що розвиваються на тлі важкого імунodefіциту. Збудниками таких хвороб є сапрофіти, що проникають із зовнішнього середовища або існують ендогенно. Ці мікози є постійними супутниками СНІДу, супроводжуються ураженням внутрішніх органів і глибоких тканин. Це глибокі кандидози, аспергільоз, мукороз, криптококоз.

*IV. Ендемічні глибокі мікози* (системні, респіраторні) — група інфекцій, викликаних диморфними грибами, що живуть у ґрунті певних географічних областей. Virізняються респіраторним механізмом передачі, виникають під час вдихання спор із повітрям. Первинне вогнище ураження завжди утворюється в легенях. Такі мікози здатні до дисемінації із залученням будь-яких внутрішніх органів, що без лікування робить прогноз несприятливим. До цієї групи належать гістоплазмоз, бластомікоз, параккокцидіоз, кокцидіоз, ендемічний пеніциліоз.

Найдоцільнішим, на нашу думку, є застосування міжнародної класифікації, однак не слід відмовлятися і від сильних сторін класифікації Шеклакова, зокрема від поділу на керато- та епідермомікози, що клінічно та епідеміологічно обґрунтовано.

У патогенезі мікозів, відповідно до схеми J. Маскау, розрізняють такі фактори: схильності, ініціювальні та сприятливі.

*Ініціювальним фактором* мікозу, як і будь-якого інфекційного захворювання, є збудник. Гриби характеризуються низькою вірулентністю, більшість із них не здатна синтезувати токсини чи інші фактори вірулентності. Чинниками патогенності вважають протео- та ліполітичні ферменти, що руйнують тканинні та клітинні елементи, екзо- та ендотоксини (за умови, що збудник таку властивість має), та здатність прямо впливати на клітини людського організму (зміни метаболізму, структури клітинної стінки).

До групи *факторів схильності* до мікозів належать:

- Гіповітамінози.
- Хвороби крові.
- Захворювання печінки.
- Генетична схильність.
- Імуносупресія, зумовлена тривалим застосуванням антибіотиків, цитостатиків і гормональних препаратів, ВІЛ-інфекцією.
- Ендокринопатії (цукровий діабет, дисфункції надниркових залоз).
- Алкоголізм, наркоманія.

*Сприятливими факторами є:*

- Тривала експозиція на шкірі.
- Підвищена температура й вологість.
- Підвищене потовиділення.
- Механічні мікро- і макротравми.
- Алкоголізм, наркоманія.
- Плоскостопість.
- Вузькі міжпальцеві проміжки.
- Недотримання правил особистої гігієни.

Клінічні вияви мікозів настільки різноманітні, що узагальнення їх є складним і невдячним заняттям, проте можна виокремити певні закономірності. Так, для поверхневих мікозів характерні неглибокі, на рівні епідермісу та дерми, елементи висипки (плями, папули, десквамація, у разі свербіжжю — лінійні екскоріації, у подальшому — гіпер- та депігментації). Підшкірним мікозам властиві вузлики, ерозії, іноді — виразки шкіри. Глибокі мікози характеризуються вузликами та вузлами, а також вісцеральними ураженнями різної локалізації, подеколи розвиваються фунгемія та мікотичний сепсис.

Потрібно пам'ятати, що при дерматомікозах поряд із патогенними властивостями дерматофітів велике значення в патогенезі й особливостях клінічного перебігу мають як специфічні, так і неспецифічні механізми резистентності макроорганізму. Основним механізмом захисту людини від дерматофітів є клітинно-опосередковані імунні реакції. Крім того, в імунній відповіді беруть участь імуноглобулінзалежні реакції, а також фагоцитоз поліморфно-нуклеарними лейкоцитами гіфів грибів. До неспецифічних чинників

резистентності належать також здатність до регенерації епідермісу й висока швидкість росту нігтьових пластинок. Зменшення чинників резистентності зумовлює переважання дерматофітів у людей літнього віку порівняно з дітьми більше ніж у 100 разів. Слід зауважити, що за нормальної імунної відповіді (відсутності первинних і вторинних імунодефіцитів, асоційованих зі СНІДом, хіміотерапією та іншими імуносупресивними факторами) дерматофіти не проникають за межі епідермісу.

Імунні реакції, що розвиваються у відповідь на хронічний інвазивний процес при дерматомікозах, є передумовою для формування алергії до дерматофітних грибів з висипанням поза межами вогнища ураження. Елементи висипки при дерматомікозах здебільшого носять поширений і поліморфний характер: описано еритематозно-сквамозні, везикулярні, скарлатино- і уртикарноподібні, а також псоріазиформні варіанти. Оскільки грибів у цих шкірних елементах немає, їх традиційно розглядають як токсично-алергійні вияви дерматомікозів.

Алергійні шкірні висипання при мікозах називають мікідами (мікоалергідами), вони частіше асоціюються з *Trichophyton mentagrophytes*. При епідермофітії, викликаній цим грибом, мікіди зустрічаються у 60 % хворих, здебільшого при дистідротичній та інтритригінозній формах захворювання. Мікіди виявляють частіше на шкірі кистей, а появу їх пояснюють сенсibilізацією, зумовленою, імовірно, контактом шкіри рук з вогнищем інфекції, головним чином у ділянці

Таблиця. **Загальні принципи етіотропної терапії при мікозах**

Загальні принципи	Шляхи дотримання
<b>Ефективність</b>	
Відповідність препарату етіології інфекції	Знання етіології інфекції: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ідентифікація збудника до рівня виду</li> <li>• визначення чутливості до препарату</li> </ul> Знання спектра дії препарату і показань для його призначення
Відповідність препарату формі захворювання	Знання фармакокінетики препарату: <ul style="list-style-type: none"> <li>• раціональний шлях введення</li> <li>• розподіл препарату в ураженому органі</li> <li>• час створення ефективної концентрації</li> </ul>
<b>Безпечність</b>	
Запобігання тяжким побічним і токсичним ефектам	Знання побічних і токсичних ефектів препарату: <ul style="list-style-type: none"> <li>• порівняння користі й ризику лікування</li> <li>• визначення протипоказань</li> <li>• підбір адекватної дози</li> </ul> Контроль лікування: <ul style="list-style-type: none"> <li>• регулярне обстеження</li> </ul>
Запобігання небажаній взаємодії препаратів	Знання взаємодії й сумісності препаратів: <ul style="list-style-type: none"> <li>• виключення несумісних препаратів</li> <li>• корекція дози й режиму призначення</li> </ul>

стоп. Формування везикул і міхурів на стопах і в міжпальцевих проміжках при дерматомікозах пов'язують із механізмами, що властиві алергійному контактному дерматиту, зумовленому в цьому разі алергенами грибів. Можливе також генералізоване ураження шкіри мікідами, що супроводжується лихоманкою, загальним нездуванням, сильним свербіжем [1].

Оскільки мікози є інфекційними хворобами, основним є етіотропне лікування. Елімінація збудника призводить до зникнення всіх симптомів. Патогенетична та симптоматична терапія без застосування етіотропної цілком невиправдана з погляду як клінічної ефективності, так і фармакоекономічної доцільності.

Загальні принципи лікування протигрибковими препаратами (антимікотиками) наведено в таблиці [16].

Протигрибкові препарати за хімічним складом можна поділити на такі основні групи [7, 9]:

- Похідні азолів:
  - імідазолу (кетоназол, клотримазол, еконазол, міконазол, біфоназол, сертаконазол);
  - триазолу (флуконазол, ітраконазол, терконазол).
- Похідні аліламінів (нафтифін, тербінафін).
- Протигрибкові антибіотики (ністатин, гризеофульвін, амфотерицин В, натаміцин).
- Похідні міристаміну (мірамістин).

- Похідні карбамогіоату (толциклат, толнафат).
- Похідні ундециленової кислоти (мікосептин).
- 5-фторцитозин (флуцитозин).
- Морфоліни (аморфолін).

Безумовно, не всі препарати наведених груп застосовують у наш час однаково широко. На схемі (рис. 1) зображено основні механізми їхнього впливу на клітину гриба [16].

Історично першим протигрибковим засобом широкого спектра дії став амфотерицин В, синтезований у 1953 році. Його вводять внутрішньовенно при глибоких мікозах, він незамінний у ситуаціях, що загрожують життю пацієнта. Спектр дії амфотерицину В включає практично всі збудники мікозів людини. Водночас препарат може спричинювати серйозні побічні дії, зокрема токсичне ураження нирок, тромбофлебіт у місці введення, анафілаксію, нейротоксичні ефекти, що обмежує його застосування у випадках грибкових інфекцій, коли доводиться порівнювати ціну ризику розвитку небажаних реакцій від призначення із бажаним позитивним ефектом.

Пошуки безпечніших протигрибкових засобів змусили звернути увагу на групу препаратів — похідних азолу. Ці засоби зв'язуються із системою цитохрому Р450 грибків, інгібують фермент 14 $\alpha$ -диметилазу та блокують синтез ергостеролу, що входить до складу клітинних мембран грибів. Спектр протигрибкової активності азолів вклю-

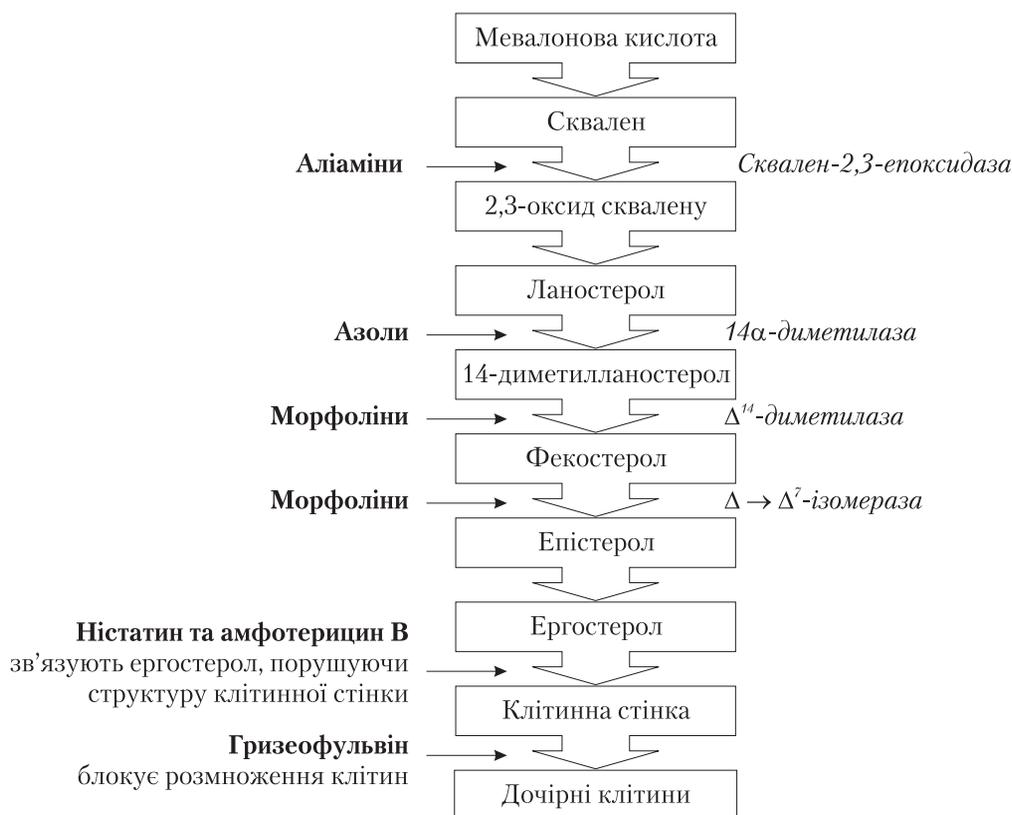


Рис. 1. Механізми дії антимікотичних засобів на клітину гриба

чає дерматофіти, дріжджоподібні (*Candida albicans*, *Torulopsis glabrata*, *Malassezia spp.* та ін.), диморфні (зокрема *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Sporothrix schrenkii*) та плісеневі гриби *Aspergillus spp.* [7, 10, 13, 16, 17]. Від 1977 року відомий препарат кетоконазол, який застосовують місцево і системно. Серед засобів азольної групи виділяють препарати місцевої дії (біфоназол, ізоконазол, кетоконазол, клотримазол, міконазол, оксиконазол, омоконазол, еконазол, сертаконазол) та системні антимікотики (кетоконазол, флуконазол), ітраконазол. Слід зазначити, що наявність на фармацевтичному ринку препаратів місцевої і системної дії визначає різні клінічні завдання перед лікарем-практиком. Так, для лікування деяких поверхневих мікозів цілком достатньо застосування місцевих антимікотиків, тоді як терапія при оніхомікозах, особливо глибоких мікозах, коли перед лікарем постає завдання повної елімінації збудника, потребує застосування системних засобів [15, 24].

Під час вибору препарату важливо враховувати, що сьогодні в Україні за доволі різноманітного спектра збудників мікозів переважають асоціації дерматофітів із плісеневими, рідше — з дріжджоподібними грибами [7, 12, 14]. А. Руденко та співавтори [14, 15] наводять такі дані з приводу етіології мікотичних уражень нігтів: дерматофіти в монокультурі викликають 0,8 % усіх оніхомікозів, мікроміцети в монокультурі — 24,1 %, асоціації дерматофіти + мікроміцети + бактерії — 45,7 %, асоціації дерматофіти + мікроміцети + дріжджоподібні гриби — 25,6 %, асоціації дерматофіти + міксоміцети — 3,8 %.

Серед найвдаліших розробок — сертаконазолу нітрат. Ця речовина містить імідазолу структуру та бензотіофенову групу. Цю лікарську речовину створили дослідники Ferrer Group Research Centre. За міжнародною хімічною номенклатурою діюча речовина має назву (RS)-1-[2-[(7-хлоро-1-бензотіофен-3-іл)-метокси]-2-(2,4-дихлорофенетил)етил]-1H-імідазолу нітрат, брутто-формула —  $C_{20}H_{16}Cl_3N_3O_4 \cdot HNO_3$ , відносна молекулярна маса  $M_r = 500,8$ . Структурну формулу сертаконазолу нітрату наведено на рис. 2. Препарат представляє в Україні фармацевтична компанія Egis (Будапешт, Угорщина) під торговою назвою «Залаїн» у вигляді крему.

Препарат має унікальну подвійну молекулу (імідазолова частина + бензотіофен).

Завдяки азоловій структурі сертаконазол чинить фунгістатичну дію, опосередковану блокадою синтезу ергостеролу — одного з головних компонентів мембрани грибної клітини (див. рис. 2). Бензотіофенова група провокує розрив плазматичної мембрани, що призводить до її загибелі

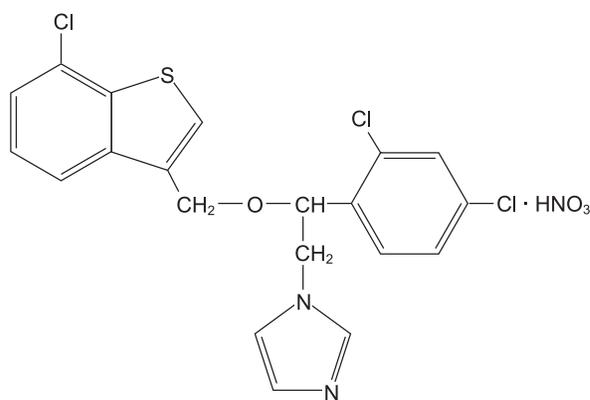


Рис. 2. Структура молекули сертаконазолу нітрату

(фунгіцидна дія). Бензотіофен має високу ліпофільність і завдяки цьому глибоко проникає в шкіру. Важливо, що ця група має структурну подібність до молекули триптофану, що дає змогу сертаконазолу вбудовуватися в клітинну мембрану гриба, викликаючи її безпосереднє пошкодження (рис. 3) [18].

Через 2–4 год глибоких шарів епідермісу досягає майже 60 % препарату (Albert C. та співавт., 1991) [19], через 24 год активність зберігає до 72 % нанесеного засобу, а загалом його дія триває протягом 48 год (Farge M. та співавт., 1992) [23]. Надзвичайно важливо, що в разі місцевого застосування діюча речовина не всмоктується і в крові та сечі не виявляється [2].

Сертаконазол має широкий спектр дії, впливає на патогенні дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, *Torulopsis glabrata*, *Trichosporon beigelii*, *Malassezia spp.*), дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.*, *Epidermophyton spp.*), плісеневі (філаментні) мікроміцети (*Scopulariopsis spp.*, *Alternaria spp.*, *Acremonium spp.*, *Aspergillus spp.* та *Fusarium spp.*), бактерії грамозитивні (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Coryne-*

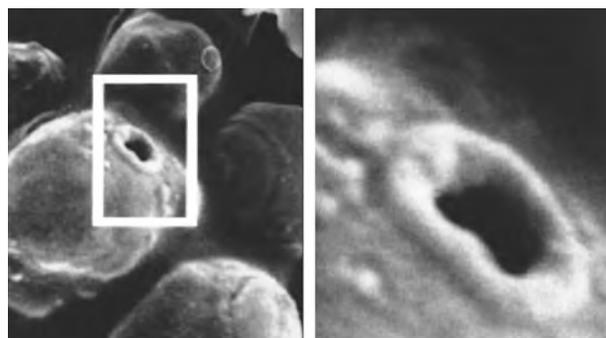


Рис. 3. Пошкодження сертаконазолом клітинної стінки призводить до витoku цитоплазми й загибелі клітини (на ультраструктурі *C. albicans*)

*bacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*) та грамнегативні (*Bacteroides spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*), а також на найпростіших (*Trichomonas vaginalis*). У таблиці наведено порівняльну характеристику активності сертаконазолу та різних груп антимікотичних препаратів щодо збудників грибкових та інших інфекційних захворювань шкіри [3]. Сертаконазол високоактивний стосовно *C. albicans* серотипів А і В. Його мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) становить 0,21 і 0,65 мкг/мл через 24 та 48 год відповідно. Для порівняння: МІК флуконазолу, препарату, який вважали золотим стандартом у лікуванні кандидозів, спричинених *C. albicans*, дорівнює для цього виду виду збудника майже 1,0 мкг/мл. Важливо, що в субінгібувальних концентраціях сертаконазол порушує диморфну трансформацію — процес перетворення дріжджової форми *Candida* на міцеліальну — ключовий процес у патогенезі кандидозу [21].

У лікуванні дерматофітій різниця ще відчутніша. За даними іспанських авторів (А.І. Carrillo-Munoz та співавт., 2003), активність сертаконазолу істотно вища порівняно з флуконазолом. Середнє геометричне значення МІК у виборці зі 114 ізолятів дерматофітів для сертаконазолу становило 0,41 мкг/мл, а для флуконазолу — 16 мкг/мл (у чотирьох ізолятах абсолютне значення сягало навіть 64 мкг/мл) [20].

За активністю щодо бактерій сертаконазол теж відрізняється від класичних топічних антимікотичних препаратів — кетоконазолу та біфоназолу. Кетоконазол взагалі не має бактерицидної та бактериостатичної активності, а у біфоназолу вона має вузький спектр (обмежений грам-позитивними коками) та нижча (МІК стосовно *Staphylococcus aureus* дорівнює для біфоназолу 16 мкг/мл, а для сертаконазолу — 4 мкг/мл) [21].

Сертаконазол має первинну фунгіцидну активність, тобто мінімальна фунгіцидна концентрація (МФК) його наближається до МІК. Головний показник активності будь-якого антимікотичного препарату — індекс фунгіцидності (ІФ =

МФК/МІК). Що менший ІФ, то вища фунгіцидна активність. Для сертаконазолу ІФ наближається до одиниці (рис. 4).

Сертаконазол має також протизапальну дію, зокрема при експериментальному запаленні, спричиненому кротоною олією, застосування сертаконазолу у вигляді крему зменшувало набряк [17]. Результати досліджень, виконаних відповідно до вимог доказової медицини, засвідчили високу клінічну ефективність сертаконазолу: при дерматофітіях та висівкоподібному лишайі — 100 % (Pedragosa R. та співавт., 1992; Nassare J. та співавт., 1992) [25, 26]; при кандидозі шкіри — 95 % (Umbert P. та співавт., 1992) [27].

Дуже важливою є низька частота побічних ефектів сертаконазолу (рис. 5) [26].

Під нашим спостереженням перебувало 36 хворих (17 жінок і 19 чоловіків) віком від 18 до 62 років з такими діагнозами: висівкоподібний лишай (12), мікоз шкіри стоп (9), мікоз шкіри пахових ділянок (7), гостра поверхнева стрептодермія (8). Усім хворим було призначено протигрибковий крем «Залаїн», що містить 2 % активного інгредієнта — сертаконазолу нітрату. Крем наносили на уражені ділянки шкіри рівномірним тонким шаром 2 рази на добу (вранці та ввечері), охоплювали 1–1,5 см поверхні здорової на вигляд шкіри навколо ураженої ділянки. Клінічні вияви уражень шкіри зникли в усіх пацієнтів через 12–17 днів. Після клінічного одужання протягом 10 днів хворі продовжували застосовувати «Залаїн» для запобігання рецидиву. Не зареєстровано жодного істотного побічного ефекту «Залаїну». У двох пацієнтів (із висівкоподібним лишаєм та поверхневою стрептодермією) на другий день застосування препарату з'явилася незначна гіперемія шкіри, яка зникла самостійно і не потребувала відміни крему.

### Висновки

Отже, грибкові інфекції (мікози) становлять одну з найгостріших проблем сучасної медицини. Зусилля багатьох спеціалістів спрямовані на

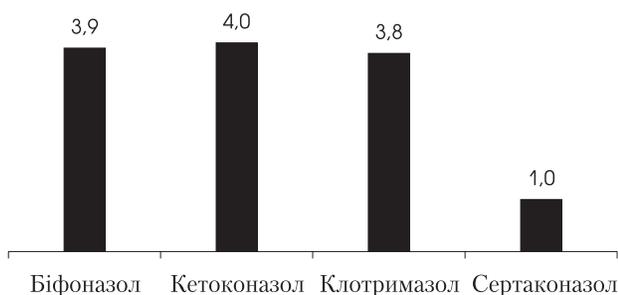


Рис. 4. Індекс фунгіцидності топічних антимікотиків щодо *C. albicans* (концентрація 16 мкг/мл)

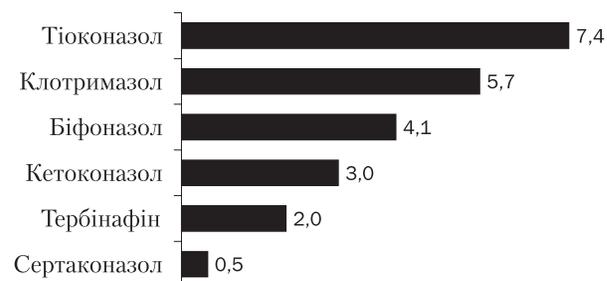


Рис. 5. Частота розвитку побічних ефектів від застосування топічних антимікотичних препаратів, %

розроблення та впровадження заходів та засобів боротьби з ними. Великого значення в усьому світі надають створенню нових протигрибкових препаратів та схем лікування. Зважаючи на наведені вище дані, найдоцільнішими з погляду ефективності й мінімальної вираженості побічних ефектів є протигрибкові засоби груп азолів та аліламінів. Безперечно, вибирати препарат, його дозування та схему прийому потрібно з урахуванням біологічного виду збудника (чи склад асоціації збудників), клінічної форми захворювання, локалізації уражень та ступеня їх-

ньої тяжкості, віку пацієнта, супутніх хвороб, а також терапії у зв'язку з ними. В соціально-економічних умовах, що склалися сьогодні, дуже важливо зважати на економічну доступність лікарських засобів, що повинна адекватно корелювати з клінічною та мікробіологічною ефективністю. Можна стверджувати, що препарат «Залаїн» є високоефективним лікарським засобом при поверхневих мікозах шкіри і стрептодермії. Крем «Залаїн» доцільно широко застосовувати в дерматологічній практиці відповідно до інструкції медичного застосування.

### Список літератури

1. Воржева И.И., Черняк Б.А. Аллергия к дерматофитным грибам // *Аллергология*.— 2004.— № 4.— С. 36–39.
2. Залаин — высокоэффективный противогрибковый препарат (корпоративная информация) // *Укр. мед. часопис*.— 1999.— № 4 (12).— С. 27–30.
3. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Сучасні погляди на класифікацію мікроорганізмів — збудників шкірних та венеричних хвороб // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2003.— № 3.— С. 7–11.
4. Коляденко В.Г., Короленко В.В., Бондур В.В. Протигрибкові засоби: сучасне та майбутнє // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2004.— № 3 (14).— С. 49–57.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І. Плісневі гриби — етіопатогенетичне значення у виникненні та розвитку мікозів. Міф чи реальність? Еволюція наукових досліджень // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2001.— № 1.— С. 41–48.
6. «Круглый стол» по проблемам эпидемиологии, клиники и лечения микозов кожи и ее придатков // *Дерматол. та венерол.*— 2001.— 4 (14).— С. 64–79.
7. Крылов Ю.Ф. РЛС-Энциклопедия лекарств.— М., 2001.— 1504 с.
8. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В. Микозы стоп и онихомикозы у лиц пожилого и старческого возраста // *Дерматол. та венерол.*— 2003.— № 3.— С. 29–31.
9. Листопад А. Украинский рынок противогрибковых препаратов // *Провизор*.— 1999.— № 10.— С. 23–27.
10. Моцаренко Ю.Н., Верба Е.А., Глоба А.И. и др. Микозы стоп: профилактика и лечение. В поисках эффективной парадигмы // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2004.— № 1.— С. 46–48.
11. Перламутров Ю.Н., Ляпон А.О. Форкан в лечении кандидоза слизистой полости рта // *Рос. журнал кожн. и венер. болезней*.— 2003.— № 1.— С. 57–61.
12. Пирятинская В.А., Данилов С.И., Лалаева А.М. Ламизил (тербинафина гидрохлорид) — препарат выбора в лечении онихомикозов // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2000.— № 2.— С. 46–48.
13. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология.— М.: Гэотар-Медицина, 1999.— 1200 с.
14. Руденко А., Коваль Э., Заплавская Е., Полищук В. Этиология онихомикозов у жителей Украины // *Ліки України*.— 2000.— № 10 (39).— С. 52–54.
15. Руденко А., Коваль Э., Полищук В., Заплавская Е. Онихомикозы в Украине // *Ліки України*.— 2000.— № 6 (35).— С. 22–24.
16. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции.— М.: Бином, 2004.— 252 с.
17. Agut J. et al. Centro de Investigacion Grupo Ferrer, Barcelona // *Methods Findings Exp. Clin. Pharmacol.*— 1996.— Vol. 18.— P. 233–234.
18. Agut J. et al. Direct membrane damaging effect of Sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*— 1992.— Bd. 42.— S. 721–724.
19. Albert C. et al. Propiedades fisico-quimicas, determinaciones analiticas y estabilidad de nitrato de Sertaconazol. Centro de Investigacion grupo Ferrer Barcelona, 1991.
20. Carrillo-Munoz A.J. et al. In vitro activity of Sertaconazole against dermatophyte isolates with reduced Fluconazole susceptibility // *Chemotherapy*.— 2003.— Vol. 49.— P. 248–251.
21. Carrillo-Munoz A.J., Tur-Tur C. Comparative study of antifungal activity of Sertaconazole, Terbinafine and Bifonazole against clinical isolates of *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* and dermatophytes // *Chemotherapy*.— 1997.— Vol. 43.— P. 387–392.
22. Como Jackson A., Rharm. D., Dismukes William E. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy // *New Engl. J. Med.*— 1994.— 4 (330).— P. 263–272.
23. Farre M. et al. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*— 1992.— Bd. 42.— S. 752–754.
24. Finlay P.M., Richardson M.D., Robertson A.G. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumors // *Br. J. Oral. Maxillofac Surg.*— 1996.— Vol. 34.— P. 23–25.
25. Nassare J. et al. Therapeutic efficacy and safety of the new antimycotic Sertaconazole in the treatment of *Pytirisias versicolor* // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*— 1992.— Bd. 42.— S. 764–767.
26. Pedragosa R. et al. Therapeutic efficacy and safety of the new antimycotic Sertaconazole in the treatment of cutaneous dermatophytosis // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*— 1992.— Bd. 42.— S. 754–757.
27. Umbert P. et al. Phase II study of the therapeutic efficacy and safety of the new antimycotic Sertaconazole in the treatment of superficial mycoses caused by *Candida albicans* // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*— 1992.— Bd. 42.— S. 757–760.

В.В. Короленко

## Современное состояние проблемы микозов и применение сертаконазола в их лечении

Статья посвящена современным представлениям об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, диагностике и лечении микотических инфекций, а также применению сертаконазола («Залаина») для их фармакотерапии.

V.V. Korolenko

## Contemporary state of the problem of mycoses and application sertaconazole in their treatment

Article is devoted to the modern representations about an etiology, epidemiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of mycotic infections, and also to application sertaconazole (*Zalaine*) for their pharmacotherapy.

Г.И. Мавров<sup>1</sup>, А.Е. Нагорный<sup>2</sup><sup>1</sup> ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков<sup>2</sup> ГУ «Институт урологии АМН Украины», Киев

## Иммунные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии (Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis)

### Ключевые слова

Herpes simplex, Chlamydia trachomatis и Trichomonas vaginalis, иммунитет, цитокины, интерлейкины,  $\gamma$ -интерферон, трансформирующий фактор роста  $\beta$ .

При множественных половых инфекциях в пораженных тканях возникает воспалительная реакция, которая усугубляется в результате комбинированного воздействия нескольких патогенов как на клетки-мишени, так и на защитные силы организма в целом, что заканчивается повреждением тканей и иммунными нарушениями [6, 10]. В связи с этим влияние половой инфекции на цитокиновый статус играет важную роль в патогенезе инфекций, вызванных вирусными (*Herpes simplex*), бактериальными (*Chlamydia trachomatis*) и паразитарными (*Trichomonas vaginalis*) агентами. Так, урогенитальная инфекция генерирует синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, во многом определяющих течение и патогенез инфекции половых органов [1–5, 7, 11, 13, 18]. Полученные за последние годы данные о механизмах взаимодействия возбудителей с отдельными звеньями иммунного ответа проливают свет на причины рецидивирования инфекции и открывают перспективы в разработке новых методов лечения [5]. Взаимодействуя между собой, инфекционные возбудители, передающиеся половым путем, способны вызвать дисрегуляцию цитокинового каскада, прежде всего интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, хемокинов и других сигнальных молекул [10, 13, 17, 20, 21].

Роль ИЛ чрезвычайно важна на разных этапах иммунного процесса. ИЛ-1 принимает участие в пролиферации стволовых клеток и ак-

тивации Т- и В-клеток, а также в синтезе антител [8]. При формировании антителозависимой иммунной реакции ИЛ-1 является необходимым кофактором для синтеза ИЛ-2 и экспрессии ИЛ-2 рецепторов на Т-лимфоцитах как инициатор запуска интерлейкинового каскада. ИЛ-6 можно одновременно рассматривать как про- и противовоспалительный цитокин. Он вырабатывается не только клетками иммунной системы и вспомогательными иммунными клетками (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, астроцитами и клетками микроглии), но и клетками, которые не имеют прямого отношения к иммунной системе (остеобластами, клетками стромы костного мозга, кератиноцитами, синовиальными клетками, хондроцитами и др.). Значительную роль в воспалении играет также хемоаттрактант и активатор нейтрофилов ИЛ-8, который продуцируется разными типами клеток — макрофагами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками, фибробластами [6, 15–17, 20, 21]. Поэтому важно изучить активность этого хемокина при множественных инфекциях, вызванных вирусами, бактериями и простейшими.

В ряде публикаций подчеркнута ведущая роль Т-клеточного звена иммунной системы при инфекциях, передающихся половым путем (ИППП). Открытие гетерогенности Т-хелперов стало важным этапом в развитии представлений о роли этих клеток в иммунном ответе. Теперь есть доказательства, что иммунная защита от ви-

русных, бактериальных и паразитарных возбудителей зависит от Т-хелперов 1-го типа ( $Th_1$ ), которые секретируют такие цитокины, как ИЛ-2, гамма-интерферон ( $\gamma$ -ИФ), и способствуют формированию клеточного иммунитета [6, 16, 17]. Это звено особенно важно для борьбы с возбудителями, которые вызываются внутриклеточными микроорганизмами — вирусами, хламидиями. В ряде публикаций отмечена ведущая роль  $\gamma$ -ИФ при воспалительных заболеваниях мочеполовой системы [6, 16]. Сначала  $\gamma$ -ИФ был охарактеризован как медиатор, способный влиять на разнообразные проявления иммунного ответа, включая эффекторные механизмы [8]. Исследования последних лет показали, что образование  $\gamma$ -ИФ в организме не ограничивается острой вирусной инфекцией. Он также определяется *in vivo* при бактериальных и паразитарных инфекциях. Так, синтез  $\gamma$ -ИФ могут индуцировать в системе *in vitro* некоторые микроорганизмы, передающиеся половым путем: хламидии, микоплазмы, трепонемы, а также трихомонады [7].

Последние годы внимание исследователей привлекли Т-хелперы 2-го типа ( $Th_2$ ) и Т-регуляторные клетки ( $T_{reg}$ ) [6, 20]. Об их функции можно судить по уровню медиаторов иммунного ответа ИЛ-10 и ТФР- $\beta$ . Поэтому можно считать целесообразными определение у больных ГХТ уровня медиаторов иммунного ответа, которые продуцируются Т-лимфоцитами —  $\gamma$ -ИФ ( $Th_1$ ), и трансформирующего фактора роста бета — ( $T_{reg}$ ). Также накопилось достаточно данных о том, что в регуляции цитотоксической активности киллерных клеток и функциональной активности дендритных клеток одно из центральных мест принадлежит некоторым цитокинам, в частности ИЛ-15 и ИЛ-18 [21]. Эти цитокины способны стимулировать пролиферацию Т-клеток, участвовать в формировании клеточного и гуморального звеньев врожденного и приобретенного иммунитета.

В мировой литературе нет работ по изучению молекулярного патогенеза смешанных вирусно-бактериально-протозойных инфекций на уровне интерлейкинов. Этот вопрос практически важен, поскольку позволит определить стратегию воздействия на защитные силы организма при одновременном инфицировании столь различными возбудителями.

Цель работы — изучение важнейших интерлейкинов в иммунокомпетентных клетках *in vitro*, в сыворотке крови и в моче при половых инфекциях множественной этиологии (*Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*) в качестве маркеров тяжести течения заболевания, для диагностики и оценки эффективности терапии.

## Материалы и методы

За период с 2007 по 2009 год проведены клинико-лабораторные исследования у 37 больных с лабораторными маркерами *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* (ГХТ) в возрасте от 19 до 39 лет (основная группа), средний возраст —  $(28 \pm 3,8)$  года. Среди пациентов было 18 мужчин и 19 женщин. Все больные имели субъективные симптомы и объективные признаки вышеперечисленных инфекций. Герпетические высыпания на половых органах появлялись с периодичностью от 1,5 до 8 мес. У мужчин наблюдались уретрит, простатит, орхоэпидидимит; у женщин — цервицит, аднексит и уретральный синдром.

Хламидиоз диагностировали с помощью цитологической диагностики соскобных препаратов, окрашенных в реакции прямой иммунофлуоресценции (ПИФ), а также иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использованы диагностические системы: *Chlamydia DFA*, *Chlamydia Microplate EIA* (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция). Материалом для исследования служили соскобы со слизистых оболочек мочеполовых органов, центрифугаты первой порции утренней мочи, сыворотка крови (для исследования на специфические IgG- и IgA-антитела). Для ПЦР диагностики использовали тест-систему «Ампли Сенс» (Россия). Диагностику трихомоноза проводили с помощью микроскопии и культурального исследования. Применяли среду СКДС и тест IN Pouch (Biomed Diagnostics, Inc. США). Генитальный герпес устанавливали на основании анамнеза заболевания, типичных высыпаний и выявления антигена ВПГ 2-го типа в ИФА, в тест-системе «Герпесклин» («Ниармедик плюс», Россия), а также с помощью ПЦР (*in house*), с использованием праймеров, специфичных для *Herpes simplex*, тип 2 — 5'-GTACAGACCTTCGGAGG-3' и 5'-CGCTTCATCATGGGC-3' [19]. Использовали следующий режим амплификации (40 циклов): 94 °C — 30 с, 60 °C — 40 с, 72 °C — 50 с на амплификаторе «Терцик» (Россия). Ампликон размером 227 нуклеотидных пар выявляли электрофорезом в геле агарозы с этидием бромидом.

Активность ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18,  $\gamma$ -ИФ и ТФР- $\beta$  в моноцитах *in vitro*, а также в сыворотке крови и моче определяли с помощью иммуноферментного анализа, используя тест системы *Diaclone* (Франция) и *TRG* (США). Лимфоцитарно-мононуклеарные клетки, выделенные с применением градиента плотности фиколл-верографина (1,076—1,078), помещали в культуральную среду RPMI-1640, содержащую 10 % эмбриональной телячьей сыворот-

ки, 40 мкг/мл гентамицина, 5–10 молей 2-меркаптоэтанола и 3 % L-глутамина. Клеточную суспензию в концентрации  $1,5 \cdot 10^6$  кл/мл инкубировали 24 ч в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при  $t$  37 °С без стимулирующего агента, а также со стимуляцией фитогемагглютинином (ФГА), в концентрации 10 мкг/мл. Результаты обрабатывали с помощью анализатора Stat Fax-303 Plus. Границы нормальных значений указанных иммунологических параметров получены на основании результатов обследования 26 практически здоровых лиц (кадровые доноры) – 17 мужчин и 9 женщин. Средний возраст пациентов контрольной группы (доноры) –  $(29,5 \pm 3,7)$  года. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программ Access, Excel и SPSS. Доверительный интервал был принят при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Изучение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18) моноцитарно-макрофагальными клетками периферической крови больных ГХТ показало достоверное повышение как спонтанной, так и индуцированной секреции ИЛ-1 и ИЛ-8, тогда как уровень ИЛ-6 и ИЛ-18 достоверно не отличался от показателей здоровых лиц. Что касается ИЛ-15, то его продукция в основной группе была снижена по сравнению с контрольной группой (таблица).

Параллельно была оценена активность вышеописанных цитокинов в сыворотке крови и моче больных ГХТ. Полученные результаты подтвердили высокую активность ИЛ-1 по данным не только исследований *in vitro* его продукции клетками крови, но и анализа этого монокина в крови. В 70 % больных уровень ИЛ-1 в сыворот-

ке крови ( $(137,5 \pm 4,4$  нг/л) превышал верхнюю границу, которая была выявлена у практически здоровых лиц, –  $(97,8 \pm 2,1)$  нг/л ( $p < 0,05$ ).

Исследование провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8 и ИЛ-6) в моче продемонстрировали их низкую активность у практически здоровых лиц, тогда как у больных ГХТ уровень ИЛ-1 составил в среднем  $(18 \pm 2,3)$  нг/л, ИЛ-6 –  $(17,9 \pm 1,8)$  нг/л в сравнении с 0,5 нг/л в норме ( $p < 0,0001$ ), а уровень ИЛ-8 –  $(19,2 \pm 2,20)$  нг/л в сравнении с  $(1,6 \pm 0,2)$  нг/л у практически здоровых доноров ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, в моче при ГХТ активность провоспалительных цитокинов была относительно высокой. Более выражена – для ИЛ-8. Примечательно, что продукция ИЛ-6 в моче пациентов была существенно повышенной в отличие от клеток периферической крови и сыворотки крови, где показатели продукции этого медиатора не отличались от нормы (рисунок).

Высокая продукция клетками ИЛ-1 и ИЛ-8 наглядно демонстрирует воспалительный процесс в организме, причем независимо от его кли-

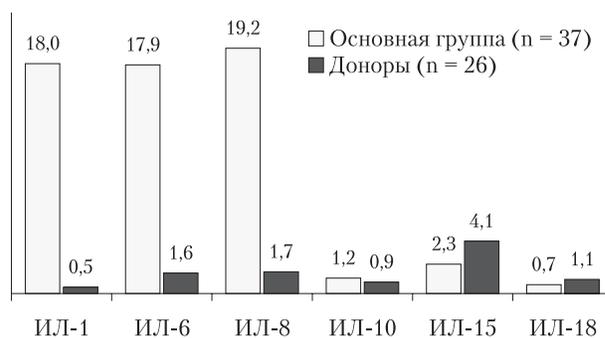


Рисунок. Уровень некоторых цитокинов в моче пациентов, инфицированных *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* и практически здоровых лиц, нг/л

Таблица. Уровень спонтанной и индуцированной продукции некоторых цитокинов иммунокомпетентными клетками крови у пациентов, инфицированных *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*, и практически здоровых лиц, нг/л

Показатель	Основная группа (n = 37)		Доноры (n = 26)	
	Спонтанная	Индукцированная	Спонтанная	Индукцированная
ИЛ-1	$49,2 \pm 2,4^*$	$83,5 \pm 2,7^*$	$14,3 \pm 1,5$	$20,6 \pm 2,3$
ИЛ-6	$20,4 \pm 1,3$	$37,2 \pm 3,7$	$15,2 \pm 1,2$	$32,0 \pm 1,4$
ИЛ-8	$42,7 \pm 2,5^*$	$55,0 \pm 3,5^*$	$9,9 \pm 0,9$	$15,2 \pm 0,8$
ИЛ-10	$64,0 \pm 1,9^*$	$105,9 \pm 3,9^*$	$21,3 \pm 2,7$	$36,3 \pm 3,5$
ИЛ-15	$19,6 \pm 1,4^*$	$30,6 \pm 2,1^*$	$63,1 \pm 2,8$	$85,7 \pm 4,6$
ИЛ-18	$16,3 \pm 1,5$	$20,6 \pm 2,3$	$32,6 \pm 1,2$	$37,2 \pm 1,5$
$\gamma$ -ИФ	$21,7 \pm 4,2$	$38,5 \pm 3,0$	$23,3 \pm 2,5$	$66,7 \pm 5,8$
ТФР- $\beta$	$33,4 \pm 4,8^*$	$54,8 \pm 7,4^*$	$22,3 \pm 1,8$	$31,1 \pm 2,5$

Примечание. \*  $p < 0,05$  достоверность отличий от данных доноров.

нической манифестации. То, что стимуляция повышала уровень цитокинов примерно в 1,5 раза (как и у практически здоровых), свидетельствует об сохраненных у части больных резервных возможностях клеток моноцитарно-макрофагальной системы, несмотря на инфицирование несколькими возбудителями. Однако в некоторых случаях эти показатели не достигали доверительного уровня как в среднем по всей группе. С этим связан более высокий диапазон отклонений средней величины при индуцированных значениях у больных (см. таблицу). Высокая активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) в моче свидетельствует также о возможности использовать их как дополнительный маркер тяжести течения патологического процесса в мочеполовой системе. Выявленный нами относительно высокий уровень ИЛ-1 влияет на другие звенья иммунной системы — прежде всего повышается активность  $Th_1$ , а затем через их сигнальные молекулы активизируются  $Th_2$  и  $T_{reg}$ , что может вызвать дисбаланс цитокиновой системы. Это задерживает элиминацию патогенных возбудителей и вызывает порочный круг, при котором активизируется воспалительный процесс с последующим разрушением тканей и потерей функции. Подтверждением служит тот факт, что среди 37 пациентов 12 жили в бесплодном браке и 14 имели половые расстройства, что явилось предметом других исследований [8–10, 12, 14].

Оценка функциональной активности Т-клеток иммунной системы при ГХТ была проведена по уровню продукции ИЛ-10,  $\gamma$ -ИФ, ТФР- $\beta$ . Исследования спонтанной и стимулированной продукции  $\gamma$ -ИФ показали, что его уровень у здоровых лиц в среднем составил  $(23,3 \pm 2,5)$  нг/л; при активации клеток ФГА продукция возросла в 3 раза —  $(66,7 \pm 5,8)$  нг/л. Данные о  $\gamma$ -ИФ звена у больных с ГХТ продемонстрировали, что спонтанная продукция не отличается от нормы у здоровых лиц, тогда как индуцированная продукция была достоверно снижена —  $(38,5 \pm 3,0)$  нг/л в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу). Исследование сывороток крови больных показало повышение уровня  $\gamma$ -ИФ в сравнении с контрольной группой — соответственно  $(77,8 \pm 6,4)$  и  $(22,8 \pm 2,9)$  нг/л ( $p < 0,001$ ). Высокую активность этого лимфокина в сыворотке (несмотря на отсутствие отличий от нормы спонтанной продукции *in vitro*) можно объяснить активированным состоянием клеток-продуцентов на фоне высокой активности моноцитов/макрофагов (по уровню продукции ИЛ-1). Можно предположить, что снижение индуцированной продукции  $\gamma$ -ИФ обусловлено уменьшением резервных возмож-

ностей клеток-продуцентов именно на фоне продолжительной их стимуляции в условиях множественного инфицирования и высокой активности провоспалительного цитокина ИЛ-1. Полученные результаты позволяют заключить, что при ГХТ снижается компенсаторная возможность клеток иммунной системы в связи с длительным воспалительным процессом и постоянным антигенным раздражением в результате множественного инфицирования.

Мы посчитали актуальным исследование ТФР- $\beta$  — полифункционального цитокина молекулярной массой 25 кД, который принимает участие в регуляции процессов пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза, в разных клетках [6, 20, 21]. Это исследование выявило высокую активность  $T_{reg}$  у пациентов с ГХТ, о чем свидетельствует повышение уровня ТФР- $\beta$ , которое достигает доверительного уровня ( $p \approx 0,05$ ) (см. таблицу). Уровень ТФР- $\beta$  в сыворотке крови в них был достоверно повышенным —  $(84,3 \pm 6,7)$  нг/л, в сравнении с уровнем у здоровых —  $(49,3 \pm 4,7)$  нг/л ( $p < 0,01$ ). Привлекает также внимание снижение как спонтанной, так и индуцированной продукции ИЛ-10, который синтезируется в основном Т-клетками —  $Th_2$  и  $T_{reg}$ . Тем не менее не выявлены отличия уровня ИЛ-10 в сыворотке крови у больных и здоровых ( $(13,4 \pm 2,1)$  и  $(19,9 \pm 3,6)$  нг/л соответственно).

В системе *in vitro* спонтанная продукция ИЛ-15 клетками 26 здоровых доноров составила  $(63,1 \pm 2,8)$  нг/л, при добавлении митогена ФГА продукция ИЛ-15 достигала  $(85,7 \pm 4,6)$  нг/л. В группе 37 больных спонтанная продукция ИЛ-15 была в 3 раза ниже спонтанной продукции ИЛ-15 клетками здоровых доноров и составила  $(19,6 \pm 1,4)$  нг/л, при добавлении ФГА уровень ИЛ-15 увеличился в 1,5 раза —  $(30,6 \pm 2,1)$  нг/л. Спонтанная продукция ИЛ-18 клетками здоровых доноров в культуре клеток достигала  $(32,6 \pm 1,2)$  нг/л, добавление митогена ФГА практически не увеличивало уровня ИЛ-18  $(37,2 \pm 1,5)$  нг/л. Таким образом, индукция ИЛ-18 у здоровых людей не приводила к существенному повышению его продукции из-за отсутствия воспалительного процесса в организме. У пациентов с ГХТ в системе *in vitro* спонтанная продукция ИЛ-18 была снижена —  $(16,3 \pm 1,5)$  нг/л. Использование митогена в культуре клеток практически не стимулирует секреции клетками ИЛ-18, составляя  $(20,6 \pm 2,3)$  пкг/мл. Это можно объяснить истощением иммунного ответа при постоянном антигенном раздражении в результате рецидивов и реинфекций при заражении *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*.

## Выводы

Таким образом, у больных ГХТ повышается спонтанная и индуцированная продукция клетками крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, при этом резерв стимуляции ниже, чем у здоровых доноров, что свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей моноцитарно-макрофагальной системы при множественном инфицировании мочеполовой системы *Herpes simplex*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*. Для обследованных пациентов характерно снижение компенсаторной возможности  $T_H2$  и  $T_{reg}$  по уровню продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Повышение

продукции ТФР- $\beta$  при инфицировании герпесом, хламидиозом и трихомонозом является неблагоприятным признаком, поскольку этот цитокин может подавлять иммунный ответ и способствовать пролиферации соединительной ткани и фиброза тканей в области поражения (предстательная железа, придатки матки), что может привести к бесплодию и нарушению половой функции. Высокую активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8,  $\gamma$ -ИФ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, 15, 18, ТФР- $\beta$ ) можно использовать как дополнительный признак для диагностики и прогноза течения множественных урогенитальных инфекций.

## Список литературы

1. Бондаренко Г.М. Определение содержания цитокинов периферической крови при болезни Рейтера // Дерматол. та венерол.— 2004.— № 1 (23).— С. 18–25.
2. Бондаренко Г.М. Цитокиновый статус синовиальной жидкости при болезни Рейтера // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 4 (11).— С. 77–82.
3. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Монтаг Т.С. и др. Взаимосвязь активности синтеза цитокинов (гамма-интерферона, интерлейкина-10) и HLA-фенотипа у больных с хроническим мочеполовым хламидиозом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 2 (5).— С. 57–60.
4. Возианов О.Ф., Ващенко В.В., Дряньська В.Є. та ін. Стан імунної системи у хворих на хронічний сечостатевий хламідіоз // Журн. дерматол. та венерол.— 2002.— № 1 (15).— С. 3–7.
5. Деркач М.И., Фесенкова В.И., Нагорный А.Е., Дранник Г.Н. Механизмы взаимодействия дендритных клеток, естественных киллеров и вируса герпеса простого. Возможности фармакотерапии с помощью кагоцела (обзор литературы и собственные данные): 3б. рекомендацій з актуальних проблем клінічної медицини. ТОВ «Клінічна імунологія. Алергологія. Імунологія».— К., 2009.— С. 217–236.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей.— 3-е изд., доп.— К.: ООО «Полиграф плюс», 2006.— 482 с.
7. Дранник Г.М., Дряньська В.Є., Степанова Н.М. та ін. Продукція цитокинів та рівень секреторних інгібіторів лейкоцитарних протеаз у хворих із хронічними інфекціями сечової системи // Журн. АМНУ.— 2007.— Т. 13, № 3.— С. 761–771.
8. Мавров Г.И. Нарушение половой функции женщин при хламидийной и уреоплазменной инфекции // Журн. дерматол. и венерол. (Харьков).— 2002.— № 3 (17).— С. 46–48.
9. Мавров Г.И. Нарушение половой функции мужчин при хламидийной и уреоплазменной инфекции // Здоровье мужчины (Киев).— 2002.— № 3.— С. 15–17.
10. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика.— К.: Геркон, 2005.— 524 с.
11. Мавров Г.И., Бондаренко Г.М. Продукция цитокинов у больных болезнью Рейтера: повышение активности периферической крови по сравнению с синовиальной жидкостью // Имунол. та алергол.— 2004.— № 2.— С. 13–18.
12. Мавров Г.И., Нагорный А.Е., Чинов Г.П. Ультраструктурные изменения сперматозоонов у больных со смешанной венерической инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* и условно патогенной бактериальной флорой // Журн. АМНУ.— 2006.— Т. 12, № 4.— С. 723–738.
13. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1 (12).— С. 53–59.
14. Мавров Г.И., Нагорный О.Є. Ультраструктурные изменения маточных труб у больных со смешанной инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 4 (35).— С. 86–92.
15. Симбирцев А.С., Кетлинский С.А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина 1b. Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина 1b // Иммунология.— 2000.— № 3.— С. 18–22.
16. Старикова Э.А., Амчиславский Е.И., Соколов Д.И. и др. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов // Мед. иммунология.— 2003.— Т. 5, № 1–2.— С. 39–48.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций // Иммунология.— 2000.— № 1.— С. 61–64.
18. Чинов Г.П. Цитокины при хламидийной инфекции — обзор литературы и собственные исследования // Тавр. мед.-биол. вестн.— 2004.— Т. 7, № 2.— С. 164–170.
19. Dames S., Bromley L.K., Herrmann M. et al. A single tube nucleic acid extraction, amplification and detection method using aluminum oxide // J. Mol. Diagn.— 2006.— Vol 8.— P. 16–21.
20. Kaye J.S., Gillis S., Mizel S.B. et al. Growth of cloned helper T cell line induced by a monoclonal antibody specific for the expression of receptors: interleukin 1 is required for the expression of receptors for interleukin 2 // J. Immunol.— 1994.— Vol. 11, N 6.— P. 1339–1345.
21. Sebastiani S. Chemokine receptor expression and function in CD4+ T lymphocytes with regulatory activity // J. Immunol.— 2001.— Vol. 166.— P. 996–1002.

Г.І. Мавров, О.Є. Нагорний

## Імунні порушення при статевих інфекціях множинної етіології (Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis)

Вивчено активність ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18,  $\gamma$ -ІФ і ТФР- $\beta$  у моноцитах in vitro, а також у сироватці крові й сечі у хворих при інфікуванні сечостатевої системи Herpes simplex, Chlamydia trachomatis й Trichomonas vaginalis. Виявлено підвищення спонтанної й індукованої продукції клітинами крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-8 і зниження продукції протизапального цитокіну ІЛ-10 й  $\gamma$ -ІФ. Підвищення продукції ТФР- $\beta$  є несприятливою ознакою. Показники активності цитокінів можна використати як додаткову ознаку для прогнозування перебігу статевих інфекцій. При множинному інфікуванні знижуються компенсаторні можливості клітин імунної системи.

G.I. Mavrov, A.E. Nagornyj

## Immune disfunctions at genital infections with multiple etiology (Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis)

Activity of IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-18,  $\gamma$ IF and in monocytes in vitro, in blood serum, and urine in patients with multiple genital infections (Herpes simplex, Chlamydia trachomatis and Trichomonas vaginalis) was studied. An increase of spontaneous and induced production of pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-8 and a decrease in production of anti-inflammatory cytokine IL-10 and  $\gamma$ IF is revealed. Increase of TGF $\beta$  production is seen as an adverse factor. Parameters of cytokine activity can be used as an additional attribute for the prognosis of genital infections. There are some dysfunctions of the immune system in STI patients with multiple etiologies.



Г.И. Мавров<sup>1</sup>, Ю.В. Щербакова<sup>1</sup>, Г.П. Чинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

<sup>2</sup> Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, Симферополь

## Лечение осложненного уrogenитального хламидиоза с применением азитромицина («Сумамед») в сочетании с патогенетической терапией

### Ключевые слова

Уrogenитальный хламидиоз, осложнение, патогенетическая терапия, азитромицин.

Уrogenитальный хламидиоз является одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем. Ежегодно в мире регистрируют 90 миллионов новых случаев заражения хламидийной инфекцией. Согласно данным Министерства здравоохранения, за последние 8 лет заболеваемость по Украине выросла практически в 1,2 раза, а данные по Харьковской области увеличились более чем в 5 раз (рис. 1) [13, 26, 30].

Приведенные цифры отражают лишь часть истинных масштабов распространения хламидийной инфекции. Это обусловлено тем, что больные часто не обращаются в медицинские учреждения из-за торпидного или асимптомного течения заболевания, низкой информированнос-

ти об ИППП, нерегистрации случаев болезни, сложностей лабораторной диагностики [4, 11].

В зависимости от вирулентности возбудителя, сроков инфицирования, локализации поражения, реактивности макроорганизма заболевание может протекать манифестно или асимптомно. Для уrogenитального хламидиоза характерно хроническое течение, иногда с периодическими обострениями. Согласно Международной классификации болезней X пересмотра существуют следующие поражения, вызываемые *Chlamydia trachomatis*:

А 56.0. Инфекция нижнего отдела мочеполовой системы

- Хламидийные
- Цервицит
- Цистит
- Уретрит
- Вульвовагинит

А 56.1. Хламидийные инфекции органов малого таза и других отделов мочеполовой системы

- Хламидийные
- Эпидидимит
- Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин
- Орхит

А 56.2. Хламидийная инфекция мочеполовой системы, неуточненная

А 56.3. Хламидийная инфекция заднего прохода и прямой кишки

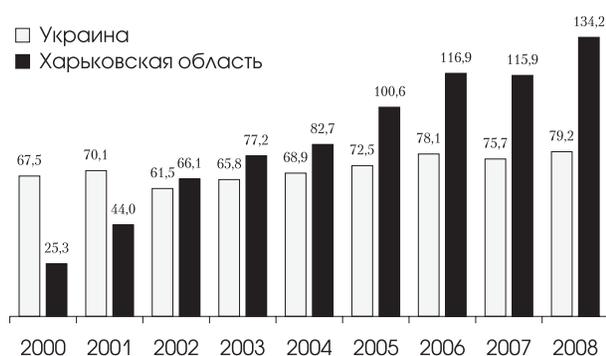


Рис. 1. Заболеваемость уrogenитальным хламидиозом населения Украины и жителей Харьковской области, 2000—2008 гг. (на 100 тыс. населения)

Хламидии являются причиной более 20 клинических синдромов и патологических состояний человека (от уретрита, эндоцервицита, конъюнктивита до пневмонии и артрита). Этиологическим агентом у 25–59 % мужчин с негонококковыми уретритами в Украине является *Chlamydia trachomatis*. Постгонорейные уретриты имеют хламидийную этиологию в 70–76 % случаев [12, 17].

*C. trachomatis* может ассоциироваться с влагалищной трихомонадой, гонококком, а также с другими патогенными микроорганизмами. В 42–52 % случаев хламидийного уретрита у мужчин выделяется *U. urealyticum*, в 50–69 % случаев — при хламидийном цервиците. *C. trachomatis* выявляется у 19,5 % женщин с бактериальным вагинозом. У 26 % больных сифилисом выявляется сопутствующая урогенитальная хламидийная инфекция. В 28–40 % наблюдений хламидии обнаруживают у больных трихомонозом, в 20–71 % — при гонорее [20, 24, 27].

Хламидийный уретрит нередко осложняется восходящей инфекцией, являясь причиной 21–46 % хронических простатитов, острых эпидидимитов в 34 % случаев. На ультразвуковом уровне была показана возможность хламидий прикрепляться к головке, шейке и проксимальной части сперматозоидов. Эти исследования объясняют роль сперматозоидов как переносчиков хламидийной инфекции в матку, маточные трубы и брюшную полость [10, 22].

Хламидийная инфекция выявляется у 30–40 % женщин, страдающих воспалительными заболеваниями мочеполовой системы. *C. trachomatis* обладает выраженным тропизмом к цилиндрическому и переходному эпителию. Из канала шейки матки этот возбудитель распространяется на ее полость, вызывая восходящую инфекцию. При острых и хронических сальпингитах, по данным различных авторов, *C. trachomatis* обнаруживается в эндометрии в 3–17 % случаев, в фаллопиевых трубах — в 13–48 %. Установлена роль хламидий в этиологии вагинитов, бартолинитов, проктитов. По разным данным, у 24–26 % женщин, страдающих бесплодием, выявлена хламидийная инфекция, приводящая к дистальной закупорке труб и перитубальной адгезии. Доказана роль *C. trachomatis* в развитии пельвиоперитонита и перигепатита (синдром Фитца — Хью — Куртиса), рака шейки матки [1, 5, 18, 29].

Следует особо подчеркнуть этиологическую роль хламидий при болезни Рейтера, являющейся наиболее тяжелым осложнением урогенитального хламидиоза. При уретрогенной форме болезни Рейтера *C. trachomatis* выделяют из мочеполового канала у 60–80 % больных. В послед-

ние годы благодаря применению высокочувствительных и специфичных методов молекулярной диагностики ДНК *C. trachomatis* обнаружены в синовиальной ткани и суставной жидкости у таких больных [6].

Макролиды — одна из наиболее часто используемых групп антибиотиков в дерматовенерологии. Азитромицин — представитель группы макролидных антибиотиков-азалидов. Препарат обладает способностью быстро всасываться из пищеварительного канала, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 2,5 часа. Азитромицин хорошо проникает и накапливается в миндалинах, воспалительном экссудате среднего уха, бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, выстилающем эпителии альвеол, а также в мочеполовых органах. Концентрация препарата в клетках и тканях организма в десятки раз превышает концентрацию в сыворотке крови. Азитромицин способен накапливаться в фагоцитах, которые доставляют препарат в места локализации инфекции, где концентрация препарата увеличивается на 24–34 % по сравнению со здоровыми тканями. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что позволяет принимать препарат короткими курсами по 3–5 дней.

Из побочных эффектов при приеме «Сумамеда» могут наблюдаться тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, изредка высыпания на коже. Наиболее существенными противопоказаниями являются аллергическая реакция на макролиды, нарушение функции почек и печени с явлениями декомпенсации.

Макролиды, в частности, обладают высокой активностью *in vitro* против *C. trachomatis* и находят широкое применение при хламидиозе половых путей как у женщин, так и у мужчин. «Сумамед» отвечает идеальным требованиям лечения при хламидийной инфекции.

При применении азитромицина в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза, согласно данным исследователей, микробиологическая и клиническая излеченность пациентов, инфицированных *C. trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, достигается в 100 и 96,7 % случаев соответственно. Препарат назначали пациентам перорально по схеме — 500 мг в первый день, 250 мг 1 раз/сут в течение 6 последующих дней. Также имеется опыт применения внутривенно азитромицина при восходящей инфекции половых путей, вызванных *C. trachomatis* (воспалительные заболевания органов малого таза), по

схеме 500 мг 1 раз/сут внутривенно два-три дня с последующим переходом на пероральный прием по 250 мг 5–6 дней [2, 21].

При хроническом, осложненном процессе рекомендованы альтернативные схемы применения азитромицина («Сумамеда»). Например, Giugsaeanu предложил 500 мг/сут 4 дня в месяц на протяжении 3 мес. Ю.В. Андрашко и соавт., В.В. Чеботарев и соавт. — по 1 г 1 раз/нед, то есть на 1-й, 7-й и 14-й день (всего 3 г на курс лечения). Эффективность такой терапии, по данным авторов, составляет 93–97 % [3, 9, 16, 19, 23, 25].

В клинике Института дерматологии и венерологии АМН Украины было пролечено 38 больных хроническим осложненным урогенитальным хламидиозом с применением «Сумамеда» (Teva, Хорватия). Возраст больных — от 18 до 32 лет (в среднем  $24,6 \pm 3,1$  лет). Мужчин — 55,3 % (21), женщин — 44,7 % (17). Давность заболевания — от 3 мес до 3 лет. У всех больных имелись субъективные симптомы и объективные признаки воспаления со стороны половых органов. У мужчин наблюдались такие синдромы, как уретрит, простатит, орхоэпидидимит; у женщин — цервицит, аднексит и уретральный синдром. Клинический диагноз устанавливали на основании интерпретации синдромов и признаков, принятой в клинической венерологии. Лабораторную диагностику хламидиоза проводили методами реакции прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В сомнительных случаях — диагностическое выделение хламидий в культуре клеток L-929.

При лечении больных с осложненным хламидиозом «Сумамед» назначали по 500 мг внутривенно капельно один раз в два дня (на курс лечения — 2,5 г). Для улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления пациенты проходили физиотерапию (магнитотерапию, лазеротерапию, СМВ-терапию, фонофорез с гидрокортизоном).

Всем больным исследовали функцию печени до и после лечения. Для изучения эффективности предложенной схемы лечения хламидиоза

«Сумамедом» всем 38 пациентам был проведен клинический и лабораторный контроль излеченности в сроки 2 месяца после окончания лечения. Для изучения отдаленных результатов второй контроль был проведен 36 пациентам через 6 мес после окончания лечения.

Анализируя данные лабораторного обследования пациентов, следует отметить, что биохимические параметры, отображающие нарушение функционального состояния экскреторной и детоксикационной активности печени, не отмечены (таблица). Клиническое применение препарата в указанных терапевтических дозах не нарушало биологической активности печени за исключением случая, когда у двух больных из 38, что составило  $(5,3 \pm 3,6)$  %, было выявлено незначительное (на 20–30 % выше нормы) транзиторное повышение печеночных трансаминаз. При повторном исследовании крови через 5 дней уровень АЛТ, АСТ был в норме. У этих пациентов также выявлены побочные эффекты лечения в виде расстройств пищеварения.

После первого контроля эффективности лечения (ближайшие результаты) клинический эффект отмечен у 37 пациентов из 38 (97,4 %). Под положительным клиническим эффектом подразумевалось полное либо частичное разрешение симптомов и признаков заболевания. У 1 пациентки сохранялись клинические проявления в виде боли, зуда, выделений из половых органов. Это была больная с признаками восходящей хламидийной инфекции половых органов — сальпингоофоритом (аднекситом) — и длительностью заболевания более 3 лет. У этой пациентки при контроле излеченности с применением методов ПИФ и ПЦР вновь обнаружены хламидии. У одного больного клиника уретрита разрешилась, однако при контроле выявлены хламидии с помощью ПЦР. Таким образом, микробиологический эффект при ближайшем контроле излеченности составил 94,7 %.

Второй контроль через 6 мес после лечения отмечен клиническим эффектом у 35 из 36 наблюдавшихся пациентов, что составило (97,2 %).

**Таблица. Показатели функции печени у больных хроническим осложненным хламидиозом до и после начала лечения препаратом «Сумамед» в сочетании с патогенетической терапией**

Показатель	До лечения	После лечения
АСТ, ммоль/(ч·л)	$0,42 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,03$
АЛТ, ммоль/(ч·л)	$0,63 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	$18,9 \pm 0,8$	$17,3 \pm 0,6$
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	$3,3 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,6$
Общий белок, г/л	$64,5 \pm 1,7$	$67,8 \pm 1,5$

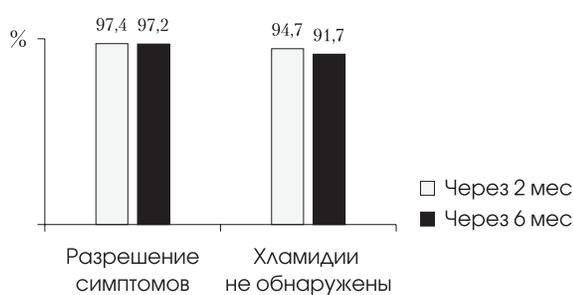


Рис. 2. Клинический и микробиологический эффект лечения больных хламидиозом препаратом «Сумамед» в сочетании с патогенетической терапией

У одного пациента были признаки воспаления мочеполювых органов в виде боли, зуда, выделений. Больной отрицал половую жизнь после окончания лечения, поэтому его состояние было расценено как клинический рецидив. У этого пациента также обнаружены хламидии методом ПИФ и ПЦР. Кроме того, хламидии выявлены еще у одной супружеской пары, у которой не было субъективных жалоб и при осмотре не выявлены объективные клинические признаки. Эти пациенты категорически отрицали внебрачные

связи. Таким образом, микробиологический эффект лечения по разработанной методике через 6 мес составил 91,7 % (рис. 2).

## Выводы

На основании изучения выборки больных хроническим осложненным хламидиозом с активным течением было сделано заключение, что применение препарата «Сумамед» для лечения хронического осложненного хламидиоза имеет успех. Ближайший и отдаленный клинический эффект лечения составляет 97 %. Метод позволяет также достичь санации организма, освободив его от хламидий в значительном проценте случаев. Микробиологический эффект составил 92–95 %. Выборка больных, участвовавших в исследовании, небольшая, однако она достаточна для статистических заключений. По результатам клинического испытания можно сделать вывод о том, что «Сумамед» является эффективным этиотропным средством для лечения урогенитального хламидиоза. Применение этого препарата представляется перспективным с точки зрения эффективности лечения, безопасности и фармакоэкономики.

## Список литературы

- Адамян Л.В., Белобородов С.М., Холин А. Современные принципы антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Пробл. репрод.— 2005.— № 6.— С. 31–38.
- Аковбян В.А. Азитромицин (сумамед) как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 18–23.
- Андрашко Ю.В., Галагурич О.М., Пушкаренко С.В. Пульс-терапия — рациональный подход к лечению хронического урогенитального хламидиоза // Укр. журн. дерматол. венерол. косметол.— 2007.— № 1.— С. 77–80.
- Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Современные проблемы венерологии // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2009.— № 6.— С. 45–52.
- Белоцерковцева Д.Д., Буданов П.В. Применение азитромицина (Сумамеда) для лечения хламидийной инфекции в гинекологической практике // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 81–84.
- Бондаренко Г.М. Болезнь Рейтера: современные подходы к лечению // Клин. иммунол., алергол., инфектол.— 2009.— № 1.— С. 69–72.
- Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических / фармакодинамических параметров // Клин. микробиол., антимикроб. химиотерап.— 2004.— № 6 (1)— С. 22–31.
- Иванов Д.Д., Осипенко Е.Д., Иванова Т.П. Применение азитромицина в лечении урогенитальных инфекций // Укр. химиотерапевт. журн.— 2001.— № 2.— С. 57–58.
- Иванюта Л.І., Иванюта С.О. Сучасні принципи антимікробної терапії запальних захворювань органів малого таза // Здоровье женщины.— 2006.— № 1. (25).— С. 129–131.
- Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Скидан Н.И. и др. Эффективность новой схемы применения сумамеда для лечения больных с урогенитальной хламидийной инфекцией // ИППП.— 2002.— № 1.— С. 20–24.
- Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Азитромицин как препарат выбора для лечения инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis* // Иммунол. та алергол.— 2007.— № 3.— С. 78–81.
- Мавров Г.И., Чиннов Г.П. Азитромицин в лечении хламидийной инфекции // Дерматол. та венерол.— 2007.— № 3 (37).— С. 44–48.
- Мавров И.И. Половые болезни: Руководство для врачей, интернов и студентов.— Х.: Факт, 2002.— 789 с.
- Показники лікувально-профілактичної допомоги хворим шкірними і венеричними захворюваннями в Україні // Центр мед. статистики МОЗ України.— К., 2000–2007.
- Сидоренко С.В. Азитромицин и другие макролидные антибиотики // Клин. антибиотикотерапия.— 2002.— № 1 (15).— С. 11–14.
- Хрянин А.А., Королев М.А., Гришина Н.А. Рациональная антибактериальная и неспецифическая терапия инфекций, передаваемых половым путем: фармакологические и иммунологические обоснования // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 2.— С. 103–108.
- Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Касымов Б.М., Гомберг М.А. Отдаленные результаты лечения больных осложненными формами урогенитального хламидиоза азитромицином по схеме 1–7–14 // ИППП.— 2003.— № 3.— С. 34–36.
- Этюды к диагностике и лечению в дерматологии и венерологии / Под. ред. И.И. Маврова, В.А. Савоськиной, Г.А. Дунаевой.— К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2009.— 432 с.— (Серия «Здоров'я України»).
- Adimora A.A. Treatment of uncomplicated *C.trachomatis* infections in adults // Clin. Infect Dis.— 2002.— Vol. 35 (suppl. 2).— S183–186.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (N RR-11).
- Colin D.B. et al. An open-label, randomised, comparative study of intravenous and oral azithromycin alone or with metronidasole vs doxycycline + cefoxitin + metronidasol + probenecid for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. ICMAS-KO 5, 2000.

22. European Guideline for the Management of Sexually Transmitted Infections // *Int. J. of STD & AIDS.*— 2003.— Vol. 12 (suppl. 3).
23. Giurcaneanu D., Nedelcu I., Manson R. et al. Azithromycin in the treatment of Sexually Transmitted Diseases // *In: Program and abstracts of ICMASKO — 6, January 23—25, 2002. Bologna, Italy.*— P. 200.
24. *International Handbook of Chlamydia (2nd Edition).* Ed. Moss T.R. Euromed Communications Ltd, UK, 2006; 205.
25. Lau C.Y, Qureshi A.K. Azitromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Sex. Trans. Dis.*— 2002.— Vol. 29 (9).— P. 497—502.
26. Mavrov G.I., Bondarenko G.M. The evolution of sexually transmitted infections in the Ukraine // *Sex. Trans. Infect.*— 2002.— Vol. 78.— P. 219—221.
27. Pacey A.A., Eley A. Chlamydia trachomatis and male fertility // *Hum Fertil (Camb).* 2004; 7: 271—6.
28. Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M.E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Antimicrob Agents.*— 2007.— Vol. 30.— P. 213—321.
29. Sevan C.D., Ridgway G.L., Rothermel C.D. Эффективность и безопасность азитромицина, в монотерапии или в комбинации с метронидазолом, по сравнению с двумя стандартными режимами антибактериальной терапии в лечении воспаления органов малого таза // *Репродуктивное здоровье женщины.*— 2006.— № 2 (26).— С. 169—174.
30. World Health Organization. *Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates.*— Geneva: WHO, 2001.

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

## Лікування ускладненого уrogenітального хламідіозу з використанням азитроміцину («Сумамед») у поєднанні з патогенетичною терапією

Азитроміцин відіграє важливу роль у лікуванні хламідіозу. В статті критично обговорено дані літератури останніх 10 років щодо результатів клінічного застосування азитроміцину при генітальних хламідіозах. Наведено дані про лікування 38 хворих на уrogenітальний ускладнений хламідіоз із застосуванням препарату «Сумамед» (Teva, Хорватія). Хворим його призначали протягом 9 днів по 500 мг внутрішньовенно один раз на дві доби. Найближчий та віддалений клінічний ефект лікування становив 97 %. Мікробіологічний ефект — 92—95 %. «Сумамед» є ефективним етіотропним засобом для лікування уrogenітального хламідіозу і має перспективу ширшого застосування в Україні.

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

## The treatment of complicated chlamydial infection with azithromycin (Sumamed) using in combination with pathogenetic therapy

Azithromycin play an important role in the treatment of Chlamydia infections. This article reviews literature for the last 10 years on the issue of clinical use of Azithromycin for the treatment of genital Chlamydial infections. We studied 38 patients with Chlamydia trachomatis genital complicated infection treated with *Sumamed (Teva, Croatia)* 500 mg per two days intravenous for 9 days. The nearest and remote clinical effect of treatment makes 97 %. The microbiological effect has made 92—95 %. Sumamed is an effective drug for treatment of C. trachomatis genital infection and has well prospective for use in Ukraine.



П.В. Федорич, О.О. Лаврова, Л.Я. Федорич  
Українська військово-медична академія, Київ

## Комплексне лікування запалень сечостатевої системи хламідійного та мікоплазмозового генезу з використанням препарату «Ліпоферон»

### Ключові слова

Інфекції, що передаються статевим шляхом, уrogenітальний хламідіоз, уrogenітальний мікоплазмоз, лікування, інтерферон  $\alpha$ -2b, «Ліпоферон».

Захворювання, що передаються статевим шляхом, є однією з головних медико-соціальних проблем не лише в контексті значного поширення інфекцій, а й високої частоти зумовлених ними ускладнень та наслідків, що негативно впливають на демографічні показники і здоров'я нації [19].

На сучасному етапі окрему й актуальну соціально-медичну проблему становлять запалення сечостатевої системи людини хламідійного та мікоплазмозового генезу.

Хламідії і мікоплазми, що уражують сечостатеву систему людини, є найпоширенішими збудниками інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПССШ) [1]. Збудник уrogenітального хламідіозу – *Chlamydia trachomatis*, грамнегативні бактерії, які розмножуються внутрішньоклітинно [14]. Збудники уrogenітального мікоплазмозу (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* і *Ureaplasma urealyticum*) позбавлені клітинної стінки мікроорганізми, які морфологічно подібні до грампозитивних бактерій [35]. І хламідіям, і мікоплазмам притаманні дві форми існування – внутрішньоклітинна та позаклітинна [1]. При першій з них ці збудники за своїми біологічними властивостями більше подібні до вірусів, а при другій – до бактерій [28].

Актуальність проблеми уrogenітальних інфекцій (УГІ), спричинених уrogenітальним хламідіозом (УГХ) та уrogenітальним мікоплазмозом (УГМ), зумовлена значним поширенням їх

переважно серед молодих, найбільш працездатних осіб, багатоголищевим ураженням, схильністю до рецидиву, значною резистентністю до лікування, високою частотою таких тяжких ускладнень, як вторинне безпліддя, позаматкова вагітність, патологічна вагітність, патологічні пологи, внутрішньоутробне інфікування плоду, можливість екстрагенітального інфікування (синдром Рейтера, ураження дихальної системи, очей і судин), порушення копулятивної функції, епідидиміт і простатит у чоловіків, зниження потенції та лібідо, сальпінгіт, сальпінгоофорит і пельвіоперитоніт у жінок [11, 15, 24, 25, 31]. За літературними даними, на УГХ хворіють до 60 % осіб, що мають негонококові запальні захворювання сечостатевих органів, а на УГМ – до 70 % [3, 37, 38].

Перебіг уrogenітальних інфекцій часто буває латентним [32]. Патологічний процес у таких випадках може тривалий час залишатися нерозпізнаним, а невчасно розпочате лікування стає неефективним [23, 26].

У більшості хворих на УГХ та УГМ немає специфічних клінічних виявів і патогномонічних симптомів. Безсимптомний перебіг цих хвороб спостерігається приблизно в 50 % чоловіків та в 75 % жінок [9, 29]. Запалення в таких випадках частіше буває мало- чи асимптомним [30]. Спостерігається висока торпідність до терапії. Це своєю чергою може сприяти хронізації патологічного процесу з можливим формуванням полі-

мікробної асоціації етіологічних чинників запалення, що призводить до рецидивів [4, 20]. Як свідчать літературні джерела, часто діагностують змішані хламідійно-мікоплазмові ППСШ. Можливі також інші види мікст-інфекцій, які мають високу резистентність до лікування [18]. Так, хламідійна інфекція часто поєднана з уреоплазмозом (13–15 %), мікоплазмозом (9–10 %). У значної частини жінок, хворих на хламідіоз, виявляють бактеріальний вагіноз (26–29 %) або кандидоз (23–26 %) [29].

Особливості структури мікроорганізмів — збудників УГХ та УГМ, їхніх метаболічних процесів, форм паразитування визначають відповідну реактогенність, що часто призводить до недостатнього імунологічного контролю з боку макроорганізму і розвитку різних видів мімікрії. Усе це може зумовлювати тривале інфікування організму, хронізацію запалення з проліферативними і прогресуючими деструктивними явищами та дисплазією ураженого епітелію [1]. Тому лікування при УГХ та УГМ з використанням лише антибактеріальних препаратів часто не дає очікуваних результатів [17].

За даними багатьох джерел літератури, застосування разом з антибактеріальними препаратами рекомбінантного інтерферону або індукторів ендогенного інтерферону дає змогу підвищити ефективність і скоротити час лікування хворих на УГХ та УГМ [8, 11]. Рекомбінантний інтерферон (ІФН)  $\alpha$ -2b має виражену імуномодулювальну (підвищує фагоцитарну активність макрофагів, посилює специфічну цитотоксичну дію лімфоцитів на клітини-мішені, змінює кількісний та якісний склад секретійних цитокінів), протівірусну та бактерицидну дію, а також антипроліферативну та протипухлинну активність [10]. Саме тому ІФН  $\alpha$ -2b широко використовують у світі в комплексній терапії при багатьох хворобах, зокрема й у пацієнтів з УГХ та/або УГМ.

Підбір лікарських препаратів для терапії при УГХ та УГМ визначається переважно особливостями біології збудників та станом імунітету макроорганізму [7, 5, 21]. Відповідне лікування має бути комплексним, включати засоби, що впливають на збудник і стимулюють неспецифічну опірність організму людини [6, 12, 22]. Однак на сучасному етапі використання загальноприйнятих лікарських засобів, на жаль, не завжди дає бажаний результат. Тому виникла потреба в розробленні та запровадженні у медичну практику нових ефективних препаратів для комплексної терапії при УГХ та УГМ. Одним з таких препаратів, який нещодавно з'явився в українських аптеках нашої країни, є суспензія для внутрішнього застосування «Ліпоферон» виробництва

ЗАТ «Вектор-Медика» (Російська Федерація), виготовлена на замовлення фармацевтичної компанії «Ядран» (Хорватія).

«Ліпоферон» — лікарський засіб для перорального застосування, який є рекомбінантним інтерфероном  $\alpha$ -2b. До складу «Ліпоферону» входять лише фармацевтично прийнятні компоненти. Препарат вигідно вирізняється тим, що не містить альбуміну, здатного викликати алергії реакції. Пероральне вживання «Ліпоферону» надійно захищає організм хворого від ризику передачі інфекцій ін'єкційним шляхом. Його вживання не супроводжується побічними ефектами та негативними психоемоційними реакціями в пацієнтів, що характерно для ін'єкційного лікування. Готова форма препарату є ліофільно висушеним продуктом, який поновлює ліпосомальну структуру при додаванні води [13]. Ліпосоми — мікроскопічні сферичні частки, заповнені рідиною, їхня мембрана складається з молекул тих же природних фосфоліпідів, які входять до складу клітинних мембран [34]. Лікарські речовини, включені в ліпосоми, виявляються стійкішими в організмі, оскільки ізольовані ліпідною мембраною від багатьох зовнішніх пошкоджувальних дій [2]. Ліпосоми останнім часом дістають дедалі більше визнання у світі як перспективні носії лікарських речовин, оскільки за результатами численних клінічних випробувань ліків, що вводяться в склад ліпосом, вони є ефективнішими і менш токсичними, ніж ті, що застосовують у вільному стані [27, 36].

Мета дослідження — вивчення ефективності використання нового для України препарату «Ліпоферон», що містить рекомбінантний інтерферон  $\alpha$ -2b, для комплексного лікування запалень сечостатевої системи хламідійного та мікоплазмового генезу.

### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 15 пацієнтів, які у 2009 році звернулися до лікарів-дерматовенерологів Олександрівської клінічної лікарні (Київ) та клініки шкірно-венерологічних хвороб Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» (Ірпінь) з приводу УГМ та УГХ. Причиною звернення по спеціалізовану медичну допомогу стали патологічні виділення із сечостатевої системи органів, а також відчуття незначного дискомфорту в них.

В усіх пацієнтів було застосовано найбільш високоінформативний метод діагностики — полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), що ґрунтується на виявленні характерних особливостей генома збудників [33]. Відповідно до завдань роботи проведено дослідження, спрямоване на вияв-

лення *Chlamydia trachomatis*; *Mycoplasma genitalium*; *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum* у виділення сечостатевої системи. Під час формування групи додатково було виконано також бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження, а також визначення за допомогою ПЛР *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Cytomegalovirus*, Human herpes virus 1–2, type Human herpes virus 4 type (Epstein–Barr), Human herpes virus 6 type, Human papillomavirus (high risk).

Забір біологічного матеріалу на наявність урогенітальних інфекцій здійснювали відповідно до чинних керівних документів [16]. У чоловіків брали зшкрібки із сечового каналу одноразовими зондами типу ЗГУ-ЦМ (виробництва Російської Федерації) та робили забір секрету передміхурової залози після її пальцевого масажу. У жінок виконували забір піхвових виділень, зшкрібків та/або виділень із сечового та цервікального каналу, також одноразовими зондами. Дослідні зразки після реєстрації накопичували і зберігали в замороженому вигляді при температурі мінус 10 °С до встановлення ПЛР.

### Результати та обговорення

Серед 15 пацієнтів, хворих на ІПСШ хламідійного та/або мікоплазмозного генезу, було 9 чоловіків (60 %) та 6 жінок (40 %) віком від 20 до 42 років. Середній вік становив ( $28 \pm 2,5$ ) року. Тобто пацієнти, що перебували під спостереженням, були у віці найбільшої соціально-економічної і сексуальної активності. Це підкреслює значущість впливу досліджуваної проблеми на економічні та демографічні процеси в суспільстві.

Для збереження чистоти досліду до групи спостереження включено лише тих пацієнтів, в яких не було виявлено інших клінічно значимих збудників ІПСШ, крім збудників УГХ та УГМ. Крім того, слід зазначити, що всі хворі мали хронічний перебіг запалення сечостатевої системи (хворіли понад два місяці).

У таблиці представлено дані щодо частоти виявлення вказаних збудників у пацієнтів дослідної групи. Привертає увагу те, що частіше за інші виявлялися *Chlamydia trachomatis* (53,3 %) та *Ureaplasma urealyticum* (53,3 %). *Mycoplasma hominis* та *Mycoplasma genitalium* визначалися відповідно у 33,3 та 20 % обстежених. Суттєвих розбіжностей у частоті виявлення збудників УГХ та УГМ у чоловіків та жінок не було. Слід зазначити, що комбінації всіх чотирьох збудників не виявлено в жодного з пацієнтів. Три збудники одночасно мали 2 (13,3 %) хворих, два збудники — 9 (60 %), моноінфекцію спостерігали у 4 (26,7 %).

Лікування, проведене в амбулаторних умовах, включало послідовну пероральну антибіотикотерапію препаратами джозаміцин (1500 мг/добу) та гатифлоксацин (400 мг/добу) по 10 днів кожний, пероральний прийом «Ліпоферону» по 500 000 МО двічі на добу протягом перших 10 днів лікування. В кожную склянку з «Ліпофероном» безпосередньо перед вживанням додавали 2 мл води. Для запобігання активації грибкової мікрофлори призначали також флуконазол по 100 мг перорально через день № 10. Крім того, чоловікам за потреби робили пальцевої масаж передміхурової залози та ставили ректальні свічки, що містять іхтіол та екстракт ромашки. Жінкам призначали щоденні вагінальні спринцювання препаратом «Цитеал» та піхвові свічки «Осарбон».

Після запропонованого курсу лікування не зареєстровано жодного випадку істотного ускладнення, пов'язаного з вживанням «Ліпоферону». Отже, цей препарат має добру переносність, а побічні ефекти від його застосування незначні, носять лише диспепсичний характер та не потребують додаткових заходів для усунення їх. Натомість не було побічних ефектів у вигляді гіпертермії, астенії, болю у м'язах та суглобах, головного болю, які притаманні лікуванню із застосуванням ін'єкційних інтерферонів.

Критеріївилікування пацієнтів визначали триразово, згідно з рекомендаціями ВООЗ. Слід зазначити, що в контрольний період пацієнтам суворо заборонялося мати сексуальні контакти без застосування бар'єрних засобів контрацепції з метою запобігання реінфекції. Результати першого контролю засвідчили часткове одужання в одного пацієнта. В нього не знайдено *Chlamydia trachomatis*, однак виявлено *Ureaplasma urealyticum*. Цьому хворому було призначено додаткове спеціальне обстеження та курс антибіотикотерапії після відновлення нормальних величин показників імунограми. За даними другого та третього контролів у всіх 14 пацієнтів, що залишилися у групі спостере-

Таблиця. Виявлення збудників УГХ та УГМ у хворих, обстежених на ІПСШ

Збудник	Чоловіки	Жінки	Разом
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5 (55,6 %)	3 (50 %)	8 (53,3 %)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	2 (22,2 %)	1 (16,7 %)	3 (20 %)
<i>Mycoplasma hominis</i>	3 (33,3 %)	2 (33,3 %)	5 (33,3 %)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	5 (55,6 %)	3 (50 %)	8 (53,3 %)
Разом	9 (60 %)	6 (40 %)	15 (100 %)

ження, не виявлено жодного з зазначених збудників. Отримані нами результати вказують, що ефективність комплексного лікування при УГХ та УГМ з пероральним використанням рекомбінантного інтерферону  $\alpha$ -2b є значною. Запропонований нами курс терапії став успішним у всіх осіб, які не мали імунodefіцитних станів. Це вказує на те, що ефективність запропонованого лікування шляхом антибіотикотерапії та застосування пероральної форми інтерферону  $\alpha$ -2b не є нижчою, ніж у лікуванні з використанням антибіотикотерапії та ін'єкційної форми цієї речовини [14]. Крім того, інтерферон  $\alpha$ -2b у комплексній терапії при УГХ та УГМ значно підвищує результативність лікування [32, 35].

Таким чином, було вивчено ефективність використання нового для України препарату, що містить рекомбінантний інтерферон  $\alpha$ -2b, — «Ліпоферон», який є ліпосомальним пероральним лікарським засобом, у комплексному лікуванні запалень сечостатевої системи хламідійного та мікоплазменного генезу. «Ліпоферон» дає змогу обходитися без ін'єкційних уведень рекомбінантного інтерферону  $\alpha$ -2b. Результати дослідження свідчать про високу ефективність при ПСШ хламідійного та/або мікоплазмового генезу з хронічним перебігом запропонованої

нами схеми лікування, що включає двадцятиденну антибіотикотерапію та десятиденний курс перорального прийому «Ліпоферону» в дозі 1000 000 МО на добу.

## Висновки

Захворювання, що передаються статевим шляхом, мають на сучасному етапі важливе значення, а лікування є однією з головних суспільних медико-соціальних проблем. «Ліпоферон» на сучасному етапі є єдиним (на теренах України) пероральним препаратом, що містить рекомбінантний інтерферон  $\alpha$ -2b.

У пацієнтів з ПСШ хламідійного та/або мікоплазмового генезу з хронічним перебігом без вираженого імунodefіциту результати лікування за схемою, що включає двадцятиденну антибіотикотерапію та вживання препарату «Ліпоферон» свідчать про значну ефективність такої комплексної терапії. Вона не супроводжується побічними ефектами у вигляді гіпертермії, астенії, болю у м'язах та суглобах, головного болю, які притаманні лікуванню із застосуванням ін'єкційної форми цієї речовини. Все це вказує на доцільність використання саме пероральної форми інтерферону  $\alpha$ -2b (препарату «Ліпоферон») у комплексному лікуванні при УГХ та УГМ.

## Список літератури

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передающиеся половым путем.— Нижний Новгород: Медицинская книга, 2004.— 424 с.
2. Бажутин Н.Б., Золин В.В., Колокольцов А.А., Таргонский С.Н. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике // Здоров'я України.— 2007.— № 3.— С. 71.
3. Башмакова М.А., Бочкарев Е.Г., Говорун В.М. и др. Хламидиоз. Современные подходы к диагностике и лечению // Здоровье мужчины.— 2009.— № 2.— С. 130—137.
4. Возианов А.Ф., Ващенко В.В., Дранник Г.Н., Руденко А.В. Методические аспекты диагностики урогенитального хламидиоза: Метод. рекоменд.— К., 2002.— 18 с.
5. Возианов О.Ф., Ващенко В.В., Дряньска В.Е. та ін. Стан імунної системи у хворих на хронічний сечостатевий хламидиоз // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 1 (15).— С. 3—7.
6. Горпинченко И.И., Гуженко Ю.Н. Препарат Фромилид в комплексной терапии хронического уретрального хламидиоза // Здоровье мужчины.— 2004.— № 3.— С. 122—126.
7. Гурженко Ю.Н. Современная терапия урогенитального хламидиоза у мужчин с применением препарата группы фторхинолонов Спарфло // Здоровье мужчины.— 2006.— № 3.— С. 117—120.
8. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).— М.: Гэотар-Медиа, 2005.— 368 с.
9. Жилка Н.Я. Инфекції, що передаються статевим шляхом, у дітей та підлітків // Нова медицина.— № 2 (13).— 2004.— С. 52—54.
10. Коваленко В.Н., Викторов А.П. Компендиум. Лекарственные препараты.— К.: Морион, 2004.— 1664 с.
11. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.— Изд. 6-е.— М.: Триада-Х, 2003.— 440 с.
12. Лебедюк М.Н., Скваць В.В., Федчук В.П. Опыт применения иммуноглобулина человека антихламидийного в лечении хронического урогенитального хламидиоза // Здоровье мужчины.— 2006.— № 1.— С. 110—113.
13. Липоферон в лечении вирусных и аллергических заболеваний // Внутренняя медицина.— 2007.— 5 (5).
14. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции.— СПб: Фолиант, 2003.— 400 с.
15. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. АМН Украины / Ин-т дерматологии и венерологии АМН Украины.— К., 2006.— 522 с.
16. Мавров І.І., Белозоров О.П., Тацька Л.С. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом.— Х.: Факт, 2000.— 120 с.
17. Свирид С.Г., Мокрецов С.Е. Имунный статус женщин, страдающих урогенитальными инфекциями // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— Днепропетровск: Новая идеология.— 2002.— № 1—2 (5).— С. 86—88.
18. Семенуха К.В., Скотаренко Е.Г., Семенуха О.К. Тифлокс в лечении смешанных урогенитальных инфекций у мужчин // Здоровье мужчины.— 2008.— № 2.— С. 196—200.
19. Степаненко В.І. Епідемічна ситуація із захворюваністю на інфекції, що передаються статевим шляхом. Проблеми та завдання дерматовенерологічної служби України // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 2 (13).— С. 5—7.
20. Степаненко В.І., Шевченко О.П. Раціональна етіотропна і патогенетична терапія мікоплазмової урогенітальної інфекції з урахуванням сучасних даних з етіології та патогенезу захворювання // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1 (16).— С. 86—93.

21. Шупенько Н.М., Федорич П.В., Коган Б.Г., Струць С.В. Вильпрафен (джозамицин) в комплексном лечении урогенитального хламидиоза // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.*— № 2 (3).— 2000.— С. 212–215.
22. Федотов В.П., Дикий В.В. Опыт применения авелокса в лечении микстинфекции урогенитального тракта // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.*— Днепропетровск: Новая идеология.— 2003.— № 14 (6).— С. 192–195.
23. Якубович А.И., Корепано А.Р. Урогенитальный хламидиоз // *Иркутск, 2007.*— 108 с.
24. Abdulrazzak A.A. Bakr S.S. Role of mycoplasma in male infertility // *East. Mediterr. Health J.*— 2000.— Vol. 6, N 1.— P. 149–155.
25. Batteiger B.E., Tu W., Ofner S. et al. Repeated Chlamydia trachomatis genital infections in adolescent women // *J. Infect Dis.*— 2010 Jan 1.— 201 (1).— P. 42–51. PubMed PMID: 19929379.
26. Gdoura R., Kchaou W., Chaari C. et al. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men // *BMC Infect. Dis.*— 2007.— 7.— P. 129.
27. Goyal P., Goyal K., Vijaya Kumar S.G. et al. Liposomal drug delivery systems-clinical applications // *Acta Pharm.*— 2005.— Vol. 55 (1).— P. 1–25.
28. Hartmann M. Genital mycoplasmas // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*— 2009.— Vol. 7 (4).— P. 371–377.
29. Kilic D., Basar M.M., Kaygusuz S. et al. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis // *Jpn. J. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 57 (1).— P. 17–20.
30. Jensen J.S. Mycoplasma genitalium infections. Diagnosis, clinical aspects, and pathogenesis // *Dan. Med. Bull.*— 2006.— Vol. 53 (1).— P. 1–27.
31. Land J.A., Van Bergen J.E., Morre S.A., Postma M.J. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening // *Hum. Reprod. Update.*— 2009.— Vol. 14. PubMed PMID: 19828674.
32. Maeda S., Tamaki M., Kubota Y. et al. Treatment of men with urethritis negative for Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum // *Int. J. Urol.*— 2007.— Vol. 14 (5).— P. 422–425.
33. Nassar F.A., Abu-Elamreen F.H., Shubair M.E., Sharif F.A. Detection of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis, genitalium and Ureaplasma urealyticum by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria // *Adv. Med. Sci.*— 2008.— Vol. 53 (1).— P. 80–86.
34. Nounou M.I., El-Khordagui L.K., Khalafallah N.A., Khalil S.A. Liposomal formulation for dermal and transdermal drug delivery: past, present and future // *Recent. Pat. Drug. Deliv. Formul.*— 2008.— Vol. 2 (1).— P. 9–18.
35. Ross J.D., Jensen J.S. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment // *Sex. Transm. Infect.*— 2006.— Vol. 82 (4).— P. 269–271.
36. Samad A., Sultana Y., Aqil M. Liposomal drug delivery systems: an update review // *Curr. Drug. Deliv.*— 2007.— Vol. 4 (4).— P. 297–305.
37. Soni S., Alexander S., Verlander N. et al. The prevalence of urethral and rectal Mycoplasma genitalium and its associations in men who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic // *Sex. Transm. Infect.*— 2010.— Vol. 86 (1).— P. 21–24.
38. Zeighami H., Peerayeh S.N., Yazdi R.S., Sorouri R. Prevalence of Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum in semen of infertile and healthy men // *Int. J. STD AIDS.*— 2009.— Vol. 20 (6).— P. 387–390.

П.В. Федорич, О.А. Лаврова, Л.Я. Федорич

## Комплексное лечение воспалений мочеполовой системы хламидийного и микоплазменного генеза

### с использованием препарата «Липоферон»

Изучена эффективность нового для Украины препарата, содержащего рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2b, — «Липоферона», который является липосомальным пероральным лекарственным средством в комплексном лечении воспалений мочеполовой системы хламидийного и микоплазменного генеза. Результат лечения 15 пациентов свидетельствует о высокой эффективности (93,3 %) предложенной схемы лечения ИППП хламидийного и/или микоплазменного генеза с хроническим течением, которая включает двадцатидневную антибиотикотерапию и десятидневный курс приема «Липоферона».

P.V. Fedorych, O.O. Lavrova, L.Ya. Fedorych

## Holiatry of the urogenital system of Chlamydial and Mycoplasmic genesis inflammations with the application of Lipoferon preparation

The efficiency of new for Ukraine preparation application containing a recombinant interferon  $\alpha$ -2b – lipoferon has been studied. This preparation is liposomal peroral medication for the holiatry of inflammations of the urogenital system of Chlamydial and Mycoplasmic genesis. Result of 15 patients treatment testifies the high efficiency (93.3 %) of the clinical management of sexual transmitted diseases of Chlamydial and/or Mycoplasmic genesis. The treatment includes therapy by antibiotics and ten days' course of *Lipoferon* application.



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

## Застосування препаратів похідних гуанозину в лікуванні генітального герпесу

### Ключові слова

Генітальний герпес, діагностика, лікування, ацикловір, валацикловір, Валавір®.

З інфекційних захворювань людини значно поширена вірусна герпетична патологія. Інфікованість населення планети різними типами вірусу простого герпесу (ВПГ) сягає 95 %. В останні десятиліття збільшується кількість ускладнених форм цієї інфекції, що характеризуються генералізацією із залученням у патологічний процес імунної, нервової та інших систем організму хворого [11, 20, 28]. Зростає також значення простого герпесу у зв'язку з поширенням ВІЛ-інфекції (ВПГ як збудник опортуністичної інфекції може стимулювати експресію ВІЛ-протеїнів у носіїв і сприяти швидшому переходу латентної стадії СНІДу в клінічно активну) [9, 31, 41].

Поширеність генітального герпесу (ГГ) також значна. Порівняно з вісімдесяти роками до кінця ХХ сторіччя кількість зареєстрованих випадків ГГ зросла в США на 13 – 40 %, у країнах Європи – на 7–16 % і становила загалом у світі 86 млн хворих [4, 23, 29, 30]. ГГ спричинюють дві різні форми вірусу *Herpes simplex*, відомі як ВПГ-1 та ВПГ-2. Вважалося, що серотип 1 частіше вдається виділити при ураженнях шкіри обличчя, червоної облямівки губ, верхніх кінцівок, а серотип 2 – лише у випадках генітальної локалізації вогнищ. На сьогодні цього розподілу більше немає: у США ВПГ-1 викликає від 10 до 20 % ГГ, у Японії – 35 %, а у Великій Британії до 50 % випадків ГГ зумовлені ВПГ-1 [29, 32]. Штами, що належать до одного й того ж антигенного типу, можуть відрізнятися за імуногенністю, вірулентністю, стійкістю до впливу різних фізичних і хімічних чинників, що визначає особливості клінічних виявів хвороби. Джерелом ВПГ-інфекції є хворий чи вірусно-

сій. Головними ланками патогенезу герпетичної інфекції (ГІ) є такі:

1. Тропізм ВПГ до епітеліальних та нервових клітин, що зумовлює поліморфізм клінічних виявів висипки.
2. Ураження імунокомпетентних клітин, що призводить до вторинного імунодефіциту.
3. Інфікування сенсорних гангліїв вегетативної нервової системи і довічна персистенція ВПГ у них.

ГГ має безліч клінічних форм, що відрізняються симптоматикою ураження і тяжкістю перебігу. Вірус починає розмножуватися в місці інокуляції (вхідні ворота інфекції) – шкіра і слизові оболонки статевих органів, де з'являється типова пухирцева висипка, – та проникає у кров'яне русло й лімфатичну систему. Залежно від розвитку інфекційного процесу захворювання поділяють на два види: первинний (ПГГ) і рецидивний (РГГ). Різноманітність клінічних виявів герпесу пояснюється тим, що пенетрація вірусу не завжди спричинює місцеву вогнищеву реакцію [1, 19, 21].

На ранніх етапах ГІ вірусні частки проникають у нервові закінчення шкіри й слизової оболонки, рухаються доцентрово по аксоплазмі, досягають периферичних, а потім сегментарних і регіонарних чутливих гангліїв НС, де ВПГ довічно зберігається у латентному стані в нейронах. При ГГ інфікування сенсорних гангліїв попереково-крижового відділу хребта і поширення ВПГ у відцентровому напрямку під час рецидиву визначає анатомічну сталість вогнищ ураження [2, 12, 13, 16]. На думку більшості дослідників, основу різних клінічних виявів інфекції становлять особливості місцевого і загального імунітету.

Тяжкість перебігу первинного епізоду й характер імунної відповіді впливають на подальшу частоту рецидивів ГГ, що зазвичай виникають у хворих з високим титром Аt [33]. За певних умов ВПГ розмножується у Т- і В-лімфоцитах хворого [6, 7, 20]. Останнім часом встановлено, що вірусемія — обов'язковий стан як первинного, так і РГГ. ВПГ персистує і в епідермоцитах шкіри, епітелії слизових оболонок та секретарях.

Зазвичай ПГГ виникає після 2–10 діб інкубаційного періоду і відрізняється від наступних рецидивів тяжчим і тривалішим перебігом. У хворих з'являється нежить, кволість, млявість, лихоманка, збільшуються і стають болісними пахові лімфовузли. Клінічна картина ГГ може бути типовою, а також мати атипичну (виразкова, набрякова, геморагічна, некротична, персистуюча) і абортивну (елементи у вогнищі ураження минають окремі стадії розвитку) форми. В період загоювання везикул і виразок протягом 1–3 тиж, як вказувалося, вірус ГГ проникає в нервові волокна і персистує в попереково-крижовому відділі спинного мозку. У 20–30 % пацієнтів з ГГ протягом перших 2–3 років розвивається рецидив, загальна кількість таких хворих постійно зростає [10, 24, 27, 38]. Повторні атаки (від одного разу на місяць до одного разу на кілька років) іноді провокуються емоційним стресом, хворобою, сонячним опіком, фізичним виснаженням або екстремальними кліматичними умовами, але можуть виникати і без певних причин. Існує думка, що рецидиви значною мірою залежать від типу вірусу та його штаму, висипка при ВПГ-2 на статевих органах зустрічається у 6 разів частіше [18, 22].

З ГГ у пацієнтів пов'язані особливі проблеми. Перша проблема — якщо хвора вагітна, ВПГ може проникнути через плаценту в плід і спричинити природжені дефекти (інфекції TORCH-комплексу). ГГ зумовлює самовільний аборт, а також вірогідно ураження плоду в процесі пологів, що на 50 % підвищує летальність немовлят чи розвиток у них тяжких уражень головного мозку або очей [5]. Друга серйозна проблема полягає в тому, що рак шийки матки і вульви може бути пов'язаний з ВПГ-2 [15]. Хоча ці захворювання виникають не в усіх інфікованих ГГ, та оскільки вони піддаються вилікуванню лише на ранніх стадіях, усім жінкам з цією інфекцією рекомендовано кожних шість місяців проходити тест Папаніколау і гінекологічне обстеження. Третя проблема виникла у зв'язку з низкою нещодавніх повідомлень про те, що ерозії та виразки на статевих органах, викликані ГГ, полегшують проникнення ВІЛ в організм. На якість життя пацієнтів впливає також психоемоційна реак-

ція на виявлення герпесу. Часто хворі на ГГ потребують психотерапевтичної корекції. Так, Національний центр герпетичної інфекції Американської асоціації охорони здоров'я створив організацію HELP («Хворі на герпес, що намагаються жити продуктивно»), відділення якої працюють у понад 40 великих містах країни. HELP надає хворим на герпес потрібну інформацію, а також багато практичних порад [15].

В Україні актуальність цих проблем визначається збільшенням ступеня інфікування населення ВПГ-1 та ВПГ-2, а також зростанням частоти рецидивів і поширенням клінічних виявів герпетичного процесу, підвищенням резистентності до лікування. Складність проблеми терапії при герпетичній інфекції, зокрема рецидивній, зумовлена тим, що наразі немає остаточного розуміння патогенезу розвитку відповідного інфекційного процесу. Всі методи лікування спрямовані на пригнічення репродукції ВПГ та підвищення імунологічної реактивності організму, але не дають змоги досягти елімінації ВПГ. Терапевтична тактика визначається клінічною картиною хвороби, тяжкістю перебігу, частотою рецидивів, ускладненнями. Комплексне лікування на етапі рецидиву спрямоване на скорочення тривалості й полегшення виявів захворювання, а під час ремісії — на зменшення частоти рецидивів і передбачає застосування кількох груп лікарських засобів, що впливають на різні ланки етіопатогенезу захворювання, зокрема противірусні препарати, імунокоректори, біогенні стимулятори.

Нині пріоритетним напрямом у лікуванні ГГ є етіотропна терапія, що ґрунтується на застосуванні препаратів прямої противірусної дії, винайдених наприкінці 50-х років ХХ сторіччя. Та лише у 80-х роках розробка нових противірусних препаратів почала втілюватися значно скоріше. Цьому сприяло визначення головних терапевтичних мішеней для їхньої фармакологічної дії, зокрема: проникнення вірусів у клітину господаря, реплікація геному ВПГ, синтез і транскрипція вірусної ДНК, а також «комплектація» зрілого збудника. Механізм протигерпетичної дії ациклічних нуклеозидів порівняно з іншими противірусними препаратами є у певному аспекті унікальним. Він ґрунтується на таких моментах: ациклічні нуклеозиди комплементарні лише ферментам герпетичних вірусів, що зумовлює їхню високу вибірковість щодо ВПГ без втручання в біохімічні процеси інтактних клітин; тимідинкіназа герпес-вірусів зв'язується з хіміопрепаратами в тисячу разів швидше, ніж клітинна. Це забезпечує накопичення діючої речовини винятково в інфікованих клітинах і пояснює відсутність

мутагенних, тератогенних або цитотоксичних властивостей, навіть у разі тривалого вживання. ДНК-полімераза герпетичних вірусів завжди помилково включає фосфорильовані ациклічні нуклеозиди в кінцеві ділянки синтезованих нових вірусних ДНК замість природного дезоксигуанозинтрифосфату, внаслідок чого порушується реплікація збудника.

Наприкінці 60-х років минулого сторіччя створено перший синтетичний аналог природних нуклеозидів — рибавірин. У 1974 році синтезовано наступний ациклічний нуклеозид ацикловір. За результатами клінічних спостережень, найбільшого терапевтичного ефекту ацикловіру було досягнуто, коли препарат призначали безпосередньо на початку клінічного загострення ГГ (стадія провісників або ініціальної шкірної висипки) [17]. У наступні десятиліття з набуттям клінічного досвіду застосування ацикловіру в терапії ГГ дослідники дійшли висновку, що призначення препарату короткими курсами не впливає на частоту подальших рецидивів [3, 37, 39]. Проведено також дослідження щодо профілактичного ефекту ацикловіру при ГГ. Шляхом пролонгованого вживання препарату встановили, що навіть у випадках багаторічного щоденного вживання, яке забезпечувало відсутність клінічних загострень, рецидиви ГГ відновлювалися з попередньою частотою одразу після припинення лікування [26, 36]. Майже 20 % досліджених штамів ВПГ виявляли резистентність до ацикловіру. В клінічній практиці препарат зарекомендував себе як безпечний, однак його низька біодоступність (10–20 %) і комплаєнтність (потребує багаторазового прийому протягом доби) спонукали до розроблення препаратів II покоління — валацикловіру (L-валіновий ефір ацикловіру) і фамцикловіру (пероральна форма пенцикловіру) [25]. Вони є ациклічними аналогами гуанозину й проникають переважно в інфіковані вірусами клітини. Це дало змогу підвищити біодоступність діючої речовини до 77 % у фамцикловіру і до 54 % — у валацикловіру, а також скоротити кратність вживання ліків до 2 разів на добу завдяки збільшенню періоду напіввиведення [34, 35]. Профілі безпечності валацикловіру і фамцикловіру аналогічні ацикловіру. Менш часте дозування забезпечує високу комплаєнтність. Водночас порівняльне дослідження валацикловіру й фамцикловіру при РГГ показало більшу ефективність першого препарату — рецидиви траплялися рідше й були менше вираженими [40].

Нині провідне місце у специфічній протівірусній терапії ВПГ-1 та ВПГ-2 посідають ациклічні нуклеозиди, похідні гуанозину, що гальму-

ють репродукцію вірусу за рахунок віруліцидної та віростатичної дії. Відповідно до Європейських стандартів діагностики й лікування генітальної герпетичної інфекції для призначення антивірусних препаратів у разі першого клінічного епізоду ГГ досить лише підозри ГГ на підставі клінічної картини. Препарат обирає лікар з урахуванням ефективності препарату, вартості лікування і ступеня ймовірності того, що пацієнт дотримуватиме призначеного режиму терапії (комплаєнс). Оптимальне співвідношення належить валацикловіру, який є на фармацевтичному ринку України під двома торговими назвами: оригінальний препарат Вальтрекс® (виробництва GlaxoSmithKline) та його перша генерична копія Валавір® (вітчизняної фармацевтичної компанії «Фармак»).

Наші клінічні дослідження спрямовані на вивчення порівняльної ефективності ацикловіру та валацикловіру, зокрема препарату Валавір® у лікуванні активних виявів ГГ, а також як профілактична (супресивна) протівірусна терапія.

### Матеріали та методи

Комплексно обстежено і проліковано 102 хворих, остаточний діагноз встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних виявів та результатів лабораторних досліджень з використанням загальноприйнятих та новітніх методів, зокрема ПІФ, РНІФ, ІФА, ПЛР, з урахуванням вимог доказової медицини. Лабораторна діагностика, крім обов'язкового дослідження на наявність ВПГ, передбачала також дослідження на гонококи, хламідії, трихомонади, мікоплазми, гриби роду *Candida*.

Серед обстежених пацієнтів було 43 (42,2 %) чоловіків та 59 (57,8 %) жінок віком від 18 до 55 років, хворі найактивнішого сексуального та репродуктивного віку (20–40 років) становили 74,6 %. Тривалість РГГ у 57 (55,9 %) пацієнтів — від 1 до 3 років, у 26 (25,5 %) — від 3 до 5 років, у 14 (13,7 %) — від 5 до 10 років і у 5 (4,9 %) — понад 10 років. За частотою рецидивів розподіл пацієнтів такий: у 29 (28,4 %) загострення були від 3 до 5 разів на рік, у 34 (33,3 %) — від 6 до 9 разів, у 39 (38,3 %) — від 10 до 12 разів, що в середньому становило  $(7,9 \pm 1,5)$  рецидивів на рік. Клінічно виражений період РГГ у 27 хворих тривав 5–7 днів, у 34 — від 8 до 10, у 41 — понад 10 днів.

Клінічна картина загострення РГГ характеризувалася певною поліморфністю. У продромальному періоді хворі скаржилися на відчуття свербіжів і печіння в ділянках майбутнього утворення герпетичної висипки. Візуальні вияви на генітальних та екстрагенітальних ділянках шкіри та слизових оболонках у більшості пацієнтів мали

типовий характер та були представлені згрупованими везикулами діаметром 1,5–2 мм. Їхній вміст спочатку був прозорим, а через 2–3 дні тьмяннів. Герпетичні везикули розміщувалися на гіперемованому та набряклому тлі і супроводжувалися, крім свербежу і печіння, ще й больовими відчуттями. Зворотній розвиток везикул супроводжувався утворенням ерозій діаметром до 0,5–0,7 см з фестончастими обрисами, а також серозно-гнійних кірок. У 6 хворих спостерігалася атипова клінічна картина РГГ зі сверблячими папуло-везикулами, запальними плямами, тріщинами, а також виразками діаметром 0,5–1,0 см на зовнішніх статевих органах.

Враховуючи поліморфізм герпетичної висипки та випадки атипової клінічної картини РГГ, вчасне встановлення етіологічного діагнозу нерідко є складним завданням для лікарів. Матеріалом для дослідження зазвичай слугували зшкребки з вогнищ запалення, а також із сечівника або цервікального каналу. Забір зразків матеріалу для лабораторних досліджень проводили в перший – третій дні від початку клінічного рецидиву захворювання. Серед наведених вище методів, які застосовують для виявлення ВПП, усе більше уваги приділяють ПЛР, що є найчутливішою до ДНК-вірусів простого герпесу, а також найшвидшою у проведенні.

Аналіз фармакологічної дії сучасного арсеналу лікарських препаратів протигерпетичного спрямування вказує на те, що є лише два пріоритетних напрями терапії – етіотропний та імунний. Оскільки у всіх 102 обстежених на момент звернення було діагностовано черговий клінічний епізод загострення ГГ, першочергову увагу в розробленні тактики лікування пацієнтів приділяли призначенню раціональної противірусної терапії. Вона передбачала застосування противірусних препаратів системної дії, зокрема ацикловіру або валацикловіру. Для порівняльного аналізу ефективності цих ліків усіх 102 обстежених розподілено на дві рівноцінні групи. Було враховано стать і вік пацієнтів, а також встановлені на основі анамнезу індивідуальні особливості клінічного перебігу ГГ, зокрема його тривалість, частоту й тяжкість рецидивів, локалізацію і поширеність висипки на генітальних та екстрагенітальних ділянках шкіри.

До першої клінічної групи спостереження увійшли 54 хворих з клінічним загостренням ГГ. Противірусна епізодична терапія передбачала призначення пацієнтам ацикловіру 200 мг перорально, незалежно від часу їди, 5 разів на добу. Тривалість курсу противірусної системної терапії ацикловіром на етапі рецидиву ГГ визначали для кожного пацієнта індивідуалізовано з ураху-

ванням тяжкості клінічної картини і частоти рецидивів у минулому. Зокрема, для хворих першої групи курс лікування тривав від 5 до 10 днів.

Пацієнтам із клінічним епізодом рецидиву ГГ, що увійшли до другої групи спостереження (48), противірусну (епізодичну) терапію проводили валацикловіром – вітчизняним генериком Валавір® (фармацевтична фірма «Фармак»), який призначали у дозі 500 мг перорально 2 рази на добу. Тривалість курсу лікування валацикловіром на етапі рецидиву ГГ також визначали індивідуалізовано з урахуванням тяжкості клінічного перебігу захворювання – від 5 до 10 днів.

Згідно з результатами досліджень, у частини обстежених із РГГ було виявлено мікст-інфекційні ураження сечостатевих органів. Цим хворим до початку системної противірусної терапії індивідуалізовано призначали препарати, дія яких спрямована на елімінацію асоціацій мікробних агентів.

Етіотропна терапія ґрунтується на порушенні реплікації та активізації збудника за умов виходу провірусу з-під імунного контролю, а імунна – на відновленні контролю системи імунітету за латентним станом ВПП у сенсорних паравертебральних гангліях ЦНС. Нині у клінічній практиці застосовують низку природних та синтетичних сполук, які сприяють підвищенню продукції ендogenous інтерферону, що в період провісників загострення ГГ дає змогу запобігати її подальшому розвитку, а призначення індукторів ендogenous інтерферону в перші дні рецидиву зменшує терміни клінічних виявів захворювання [14].

Клінічну ефективність запропонованих схем лікування оцінювали за первинними критеріями (тривалість досягнення одужання – повний регрес морфологічних елементів висипки), а також вторинних критеріїв (час, потрібний для утворення кірочок; тривалість місцевих суб'єктивних симптомів – больові відчуття, печіння, свербіж).

Побічні реакції оцінювали за результатами об'єктивного та лабораторного обстеження пацієнтів. Лабораторні дослідження проводили через 1 та 14 днів від початку лікування, зокрема: загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити, моноцити, ШОЕ), біохімічний аналіз крові (загальний білок, глюкоза, білірубін, АЛТ/АСТ, тимолова проба), загальний аналіз сечі. Крім того, переносність лікування оцінювали і пацієнти за суб'єктивними відчуттями.

## Результати та обговорення

Як свідчать результати спостереження, завдяки проведенню противірусної (епізодичної) терапії

препаратом ацикловір (перша група хворих) скорочення тривалості рецидиву ГГ зареєстровано у 44 (82 %) із 54 пацієнтів.

Тривалість рецидиву та повного регресу висипки скоротилися в середньому з  $(6,8 \pm 1,7)$  до  $(5,4 \pm 0,9)$  дня, а прискорення негативації місцевих суб'єктивних симптомів (відчуття болю, свербіж, печіння) — до  $(4,3 \pm 0,2)$  дня. У 10 (18 %) хворих першої групи спостереження тривалість рецидиву ГГ не скоротилася порівняно з попередніми випадками, що дає підстави припускати існування резистентності окремих штамів ВПГ до ацикловіру, це узгоджується з деякими повідомленнями у літературі останніх років [8, 17].

Результати клінічного спостереження за хворими на ГГ, зарахованими до другої групи, проти-вірусну терапію яким проводили препаратом Валавір<sup>®</sup>, свідчили про досягнення меншої тривалості рецидиву захворювання в усіх 48 (100 %) пацієнтів. Причому тривалість рецидиву і період повного регресу висипки скоротилися в середньому з  $(6,7 \pm 1,9)$  до  $(3,2 \pm 0,7)$  дня, а прискорення негативації місцевих суб'єктивних симптомів — до  $(2,7 \pm 0,4)$  дня.

Після закінчення курсового (епізодичного) лікування (на 12–14-й день терапії) в усіх пацієнтів обох груп спостереження методом ПЛР у мазках зі слизової оболонки сечостате-вих органів було повторно проведено дослідження на наявність ВПГ. За результатами контрольних перевірок в 11 (20,4 %) пацієнтів першої групи виявлено віруси ГГ. Водночас збудників ГГ не було в матеріалі зі слизових оболонок сечостате-вих органів в усіх 48 (100 %) пацієнтів другої групи. Наведені результати контрольних лабораторних досліджень дають підстави вважати вірогідними чинниками подальшого виходу ВПГ на слизові оболонки статевих органів у частини хворих після завершення терапії, низьку біодоступність ацикловіру, а також резистентність деяких штамів ВПГ до цього препарату.

Однак клінічний досвід свідчить, що проти-вірусна терапія короткими курсами, зокрема на стадії загострення клінічного перебігу ГГ, не впливає на частоту рецидивів хвороби в подальшому. Тому після завершення індивідуалізованого лікування на етапі клінічного рецидиву ГГ (епізодична терапія) усім обстеженим рекомендовано продовжити курс терапії з метою запобігання загостренням (супресивна терапія). Хворим першої групи профілактичну проти-вірусну терапію проводили ацикловіром по 400 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців. Хворим другої групи супресивну терапію проводили препаратом Валавір<sup>®</sup> по 500 мг 1 раз на добу (для пацієнтів, що мають не більше ніж 10 рецидивів на рік), або

1000 мг 1 раз на добу (більше як 10 рецидивів на рік), також протягом 3 місяців.

Під час проведення профілактичної (супресивної) терапії за різними схемами в обстежених не зареєстровано тяжких побічних реакцій і ускладнень, а також суттєвих патологічних зрушень лабораторних показників у результатах загальних та біохімічних аналізів крові і сечі. Побічні дії з боку органів травлення траплялися зрідка, мали транзиторний характер і не вимагали припинення лікування. Більшість пацієнтів оцінювали переносність лікування як «добру» та «дуже добру».

Оцінка порівняльної ефективності проти-вірусної (супресивної) терапії передбачала періодичне клінічне спостереження за пацієнтами в динаміці лікування. Крім того, через рівномірні проміжки часу, зокрема раз на місяць на етапі лікування, а також після його завершення, пацієнтам виконували лабораторні дослідження методом ПЛР з метою виявлення ВПГ-1, ВПГ-2.

На етапі проти-вірусної профілактичної (супресивної) терапії за різними схемами, яка тривала 3 міс, у всіх обстежених 102 пацієнтів клінічного рецидиву ГГ не зареєстровано. Водночас результати триразових (з інтервалом 1 міс) лабораторних досліджень (методом ПЛР), проведених у динаміці проти-рецидивної терапії, вказували на певні відмінності різних груп спостереження. Зокрема, в матеріалі зі слизових оболонок сечостате-вих органів у пацієнтів, яких лікували ацикловіром, ВПГ-1, ВПГ-2 виявлено у 9 (16,7 %) із 54. Навпаки, результати триразових лабораторних досліджень у динаміці тримісячного курсу проти-рецидивної терапії препаратом Валавір<sup>®</sup> не показували ВПГ-1, ВПГ-2 в матеріалі зі слизових оболонок сечостате-вих органів в усіх 48 (100 %) пацієнтів.

Відомо, що нині одним з головних критеріїв ефективності лікування при ГГ є зменшення частоти його рецидивів. Тому для порівняння схем профілактичної терапії всі хворі після завершення курсів лікування продовжували перебувати на диспансерному спостереженні протягом 6–12 міс. За результатами диспансерного нагляду, кількість рецидивів ГГ у пацієнтів, проти-вірусну (супресивну) терапію яким проводили ацикловіром (54 хворих), становила в середньому  $(5,4 \pm 0,8)$  разу на рік, що порівняно з частотою рецидивів до лікування (в середньому  $(7,9 \pm 1,5)$  разу на рік) вказує на незначне зменшення їх. Результати диспансерного спостереження за хворими, які під час профілактичної (супресивної) терапії отримували препарат Валавір<sup>®</sup> (48 хворих), вказували на зменшення кількості рецидивів ГГ у середньому до  $(2,3 \pm 0,6)$  ра-

зу на рік, що порівняно з частотою рецидивів до лікування (в середньому  $(7,9 \pm 1,5)$  разу на рік), а також із кількістю загострень у пацієнтів першої групи після лікування ( $(5,4 \pm 0,8)$  разу на рік) свідчить про досягнення достатньо високого терапевтичного ефекту.

## Висновки

Препарат Валавір® (валацикловір, виробництва ВАТ «Фармак») є сучасним високоефективним протівірусним лікарським засобом для епізодичної (період клінічного рецидиву) та профілактичної (супресивної) терапії генітального герпесу.

Застосування препарату Валавір® зручне для пацієнтів, навіть у разі тривалого вживання не викликає суттєвих змін з боку лабораторних показників крові і сечі, добре переноситься хворими, не виявляє істотних побічних ефектів.

Висока клінічна ефективність, значна комплаєнтність і добра переносність препарату Валавір® забезпечують пацієнтам з генітальним герпесом відносний контроль за клінічним перебігом захворювання і знижують ризик інфікування статевих партнерів. Усе це дає підстави рекомендувати препарат Валавір® до застосування в широкій медичній практиці.

## Список літератури

1. Адашкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путём. — 2 изд., испр. и доп. — Витебск: Изд-во Витебского мед. ин-та, 1997. — 310 с.
2. Анохин В.А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций // Казанск. мед. журн. — 1999. — № 2. — С. 127–129.
3. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес. Этиология, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
4. Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Полеско К.В. Герпетическая инфекция: патогенетическое обоснование терапии / Мат. конф., посвященной 60-летию кафедры кожных болезней МГМСУ. — М., 1999. — С. 87–88.
5. Василь М.И. Когда герпес «срывается с цепи» у беременных, его первыми жертвами становятся ещё не родившиеся дети // Факты. — № 15 (0015). — 1996. — С. 7–8.
6. Губанова Е.И., Масюкова С.А., Яцуха М.В. Результаты анонимного анкетирования больных рецидивирующим генитальным герпесом // Акт. пробл. дерматол. и венерол. — 2000. — № 2. — С. 126.
7. Гусейнова З.К., Алиева П.М., Егорова Н.Б. Вакцина ВП-4 в лечении больных герпесом. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ. — М., 1998. — С. 155–157.
8. Зудин Б.И. Оптимизация этиологического лечения и профилактики рецидивирующего генитального герпеса: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2000. — 17 с.
9. Калюжна Л.Д., Гречанська Л.В. Асоціації інфекцій, що передаються статевим шляхом, у ВІЛ-інфікованих // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2004. — № 1 (12). — С. 78–80.
10. Климова Р.Р., Масалова О.В., Атанадзе С.Н., Куц А.А. Моноклональные антитела в диагностике инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса // Журн. микробиол. — 1999. — № 5. — С. 99–103.
11. Кожные и венерические болезни. Т. 4 / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М.: Медицина, 1996. — 348 с.
12. Кубанова А.А., Масюкова С.А., Федоров С.М. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности фамцикловира при рецидивирующем генитальном герпесе / Мат. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию ЦКВИ. — М., 1996. С. 55–56.
13. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузовкова Т.В. Сравнительная характеристика фамцикловира, валацикловира и ацикловира в терапии рецидивирующего генитального герпеса. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ. — М., 2000. — С. 35.
14. Мавров И.И. Половые болезни. — Х.: Факт, 2002. — 788 с.
15. Мастерс Г. Уильям, Джонсон Э. Вирджиния, Колодни К. Роберт. Основы сексологии (HUMAN SEXUALITY). Пер. с англ. — М.: Мир, 1998. — 692 с.
16. Масюкова С.А., Владимирова Е.В., Покровская С.Б. Противовирусная терапия при генитальном герпесе // РМЖ. — 2000. — № 15. — С. 654–655.
17. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). — М.: Мед. Пресс-информ, 2002. — 159 с.
18. Самцов А.В., Барбинов В.В. Кожные и венерические болезни. — СПб: ЭЛБИ, 2002. — 314 с.
19. Тихонова Л.И. О состоянии заболеваемости болезнями, передаваемыми половым путем, и мерах по их предупреждению в России // ЗППП. — 1997. — № 4. — С. 22–26.
20. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клини. фарм. тер. — 1998. — № 1. — С. 72–76.
21. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Новый мед. журн. — 1997. — № 2. — С. 2–6.
22. Яговдик Н.З., Качук М.В., Сосновский А.Т., Белугина И.Н. Венерические болезни: Справочник / Под общ. ред. Н.З. Яговдика. — 3-е изд. — Минск: Бел. Наука, 2001. — 345 с.
23. Benedetti J., Corey L., Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 847–854.
24. Earnshaw D.L., Bacon T.H., Darlison S.J. et al. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type-1 (HSV-1) and varicella-Zoster virus // Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol. 36. — P. 2747–2757.
25. Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A. et al. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine // Proc. Nat. Acad. Sci USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 5716–5720.
26. Engel J.P. Long-term suppression of genital herpes // J. Am. Med. Association. — 1998. — Vol. 280, N 100. — P. 928–929.
27. Fife K.H., Barabarash R.A., Rudolph T. et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first episode genital herpes infection: results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial // Sex. Transm. Dis. — 1997. — Vol. 24. — P. 481–486.
28. Fleming D.T., Aral S.O. Sexually transmitted diseases: magnitude, determinants and consequences // Int. J. STD AIDS. — 2001. — Vol. 12, N 4. — P. 211–215.
29. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States. 1976 to 1994 // N. Engl. J. Med. — 1997. — 337. — P. 1105–1111.
30. Johnson R.E., Nahmias A.J., Magder L.S. et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 321. — P. 7–12.
31. Kohn R.P., Bolan G., Kent C., Louie B., Lemp G. Risk of HIV infection for patients with sexually transmitted diseases // Eleventh meeting of the international society for STD research. — New Orleans, 1995. — P. 95.
32. Men G.J., Benedetti J., Ashley R. et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 116. — P. 197–202.

33. Mertz G.J., Schmidt D., Jourden J.L. et al. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts // *Sex. Transm. Dis.*— 1985.— Vol. 12.— P. 33–39.
34. Patel R., Bodsvvorth N.J., Woolley I. et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo-controlled study of once-daily therapy // *Genitourin Med.*— 1997.— Vol. 73.— P. 105–109.
35. Perry C.M., Faulds D. Valacyclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections // *Drugs.*— 1992.— Vol. 52.— P. 625–795.
36. Reitano M., Tyring S., Land W. et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex infection: a large-scale dose range-finding study // *J. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 178.— P. 603–610.
37. Rinaldo C.R. Immune suppression by herpesviruses // *Ann. Rev. Med.*— 1990.— Vol. 41.— P. 331–338.
38. Spruance S.L., Tyring S.K., DeGregorio B. et al. A largescale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis // *Arch. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 156.— P. 1729–1735.
39. Stanberry L.R., Cunningham A. New developments in the epidemiology, natural history and management of genital herpes. *Antiviral Res // JHMF.*— 1999.— Vol. 6.— P. 18–20.
40. Wald A., Warren T., Hu H. et al. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 in the genital tract with valaciclovir [abstract no. H-82]. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1998 Sept. 24–27.— San Diego (CA).
41. Weinstock H., Dale M., Gwinn M. HIV seroincidence among patients at clinics for sexually transmitted diseases in nine cities in the United States // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*— 2002.— Vol. 29, N 5.— P. 478–483.

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

## Применение препаратов производных гуанозина в лечении генитального герпеса

В статье представлены результаты сравнительного исследования по применению ацикловира и валацикловира у пациентов с генитальным герпесом.

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

## Application of preparations of guanosine derivatives in the treatment of genital herpes

Results of the comparative research on application of an acyclovir and valacyclovir in patients with genital herpes are presented in the article.



К.В. Романенко

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

## Диагностическая значимость гистологического исследования при раннем изолированном склероатрофическом лихене вульвы

### Ключевые слова

Вульва, склероатрофический лихен, гистопатология, диагноз, лечение.

Несмотря на обилие гипотез и синонимов, Этиология и распространенность склероатрофического лихена (САЛ) остаются неизвестными [1, 3, 4]. По мнению E.G. Friendrich [14], САЛ следует считать скорее «дистрофическим», чем «атрофическим», так как эпителий при этом заболевании сохраняет метаболическую активность. Согласившись с его аргументами, Международное общество по изучению заболеваний вульвы (ISSVD) в 1976 г. изменило ранее принятое название заболевания *lichen sclerosus et atrophicus* на *lichen sclerosus*. В гинекологической литературе сейчас используют последний термин. САЛ рассматривают как самостоятельное заболевание [1]. Случаи сочетания САЛ и красного плоского лишая расценивают как случайные [15]. Однако возможность сочетания САЛ с ограниченной склеродермией до сих пор остается предметом научных дискуссий [3]. Склероатрофический лихен вульвы (САЛВ) относят к хроническим, прогрессирующим, но склонным к ремиссиям дерматозам. Частая ассоциация с аутоиммунными заболеваниями, особенно с тиреоидитом Хашимото и аутоиммунным гастритом, свидетельствует в пользу аутоиммунного генеза заболевания. У 21,5 % из 350 больных САЛ было обнаружено хотя бы одно аутоиммунное заболевание, у 42 % — хотя бы один тип аутоантител [28]. Однако связи между наличием аутоиммунного процесса и особенностями течения САЛВ (локализацией, возрастом к началу заболевания, возникновением САЛВ после ме-

нархе или менопаузы, злокачественным переждением) авторы не выявили.

Описано достаточно много семейных случаев САЛВ (у однояйцовых и разнояйцовых близнецов, сестер, матерей и дочерей, брата и сестры) [27], чтобы предполагать наследственное предрасположение к САЛВ, однако тип наследования не установлен, а попытки выявить гетерозиготное носительство дали противоречивые результаты.

Преобладания среди больных САЛ лиц с определенными антигенами гистосовместимости HLA-A и HLA-B не выявлено или оно относительно выше по сравнению с контролем [25]. В числе причин также обсуждаются боррелиозная инфекция и гормональные факторы (сниженная продукция эндогенного эстрогена и нарушенный метаболизм тестостерона в крови и коже). Определенную роль в возникновении САЛВ играют постоянная травматизация, воздействие раздражающих веществ и аллергенов, метаболические расстройства, связанные с нарушением кровообращения вульвы. Учитывая, что у 20 % больных САЛ вульвы и перианальной области также обнаруживают аналогичные изменения кожи на других участках тела, связать возникновение САЛ с воздействием только на вульву невозможно.

Согласно гипотезе метаболической дистрофии САЛВ [14], стимулы, предположительно исходящие из глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки и влияющие на метаболизм в

эпидермисе, находятся в равновесии с присутствующими в нем в норме белками — ингибиторами митоза (относящимися к так называемым хелонам). Последние обладают высокой тканевой специфичностью и за пределами ткани, в которой образовались, не действуют. При САЛВ их избыточное образование препятствует делению эпителиальных клеток, а склерозированная дерма не в состоянии в достаточной степени влиять на синтез эпидермиса и нейтрализовать действие избытка хелонов, что приводит к истончению эпидермиса. По-видимому, в патогенезе САЛВ определенную роль играет фактор роста опухоли бета [13], ответственный за увеличение синтеза незрелого коллагена, количества гликозаминогликанов, тенастина, фибронектина (в глубоком слое дермы).

САЛ половых органов чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин. Хотя САЛВ наблюдается преимущественно у белых женщин после менопаузы и у девочек препубертатного возраста, он описан и у жительниц Африки, Азии, женщин с темной кожей.

САЛВ, не выходящий за пределы аногенитальной области, встречается чаще, чем диагностируется, и чаще, чем исключительно экстрагенитальный. Дети составляют 10—15 % больных САЛ. Среди них преобладают девочки с поражением половых органов. Однако только в 32 % случаев у них отсутствуют экстрагенитальные проявления САЛ. Половые органы и область заднего прохода при САЛ у детей поражены в 75 % случаев [20].

Вульва — область наружных половых органов женщины, включающая большие и малые половые губы, лобок, клитор, преддверие влагалища, наружное отверстие мочеиспускательного канала и влагалища, девственную плеву, большие железы преддверия, парауретральные ходы, луковицу преддверия влагалища. Вульва характеризуется переходом кожи, несущей волосы, через так называемую модифицированную или полуслизистую в неороговевающую гликогенсодержащую слизистую. «Модифицированная» слизистая внутренней стороны больших половых губ и наружной стороны малых половых губ состоит из ороговевающего многослойного плоского эпителия с многочисленными сальными железами, причем волосы и потовые железы отсутствуют. Гликогенсодержащий плоский эпителий с мукоидными вестибулярными железами покрывает внутреннюю сторону малых половых губ и вход во влагалище. Кожа больших половых губ по гистологическому строению не отличается от кожи других участков тела, тогда как кожа малых половых губ отличается сущес-

твенно: она теплая и влажная, подобно слизистой, но покрыта эпидермисом. Подкожная клетчатка больших половых губ более рыхлая, чем на других участках [1].

САЛВ начинается чаще возле клитора, распространяется на малые половые губы, вход во влагалище, на кожу промежности и перианально. Влагалище, как правило, не поражается. У некоторых больных дополнительно наблюдаются внегенитальные очаги САЛ в области бедер, нижней части живота, спины [11]. Больные жалуются на диспареунию (половые расстройства), зуд, жжение и боли при мочеиспускании и дефекации. Ранние симптомы САЛВ проявляются в виде белесых пятен, асимметрии малых половых губ, трещин по средней линии промежности и в складках кожи. Возможны везикулярные высыпания и эрозии, а при поражении вульвы — отек крайней плоти клитора, телеангиэктазии и петехии на половых губах. Такие пациентки лечатся у гинекологов, дерматологов или педиатров по поводу кандидоза, вульвовагинита, цистита или неспецифических эритем и локальных разрастаний или по разным причинам вообще не обращаются за медицинской помощью. Поэтому ранняя стадия САЛВ зачастую является случайным диагнозом, например в гистологическом препарате плоскоклеточной карциномы вульвы. Непрохождение медосмотров и/или невыявление раннего САЛВ, вероятно, привели к предположению, что САЛВ является заболеванием пожилых женщин. Не исключено, что САЛВ зачастую начинается значительно (десятки лет) раньше. Позже появляются белые многоугольные плоские папулы с неровными краями. Их образно называют «белыми брызгами», «белой пятнистой склеродермией». Спустя годы они сливаются в четко очерченные уплотненные бляшки с наличием на их поверхности комедоноподобных пробок или равномерно распределенных ороговевших клеток. Наблюдаются нарушения пигментации [10], локальные алопеции, наличие очагов блестяще-гладкого истонченного эпидермиса. Зачастую только после десятилетнего течения САЛВ развивается атрофия кожи, которая сморщивается, становится депигментированной, похожей на папиросную бумагу или пергамент с втяжениями, синехиями малых половых губ и стенозом входа во влагалище. При описании деформаций половых губ, промежности и области заднего прохода их сравнивают с цифрой 8, замочной скважиной, часовым стеклом, бабочкой и даже цветком лотоса [1]. Осложнениями атрофической стадии САЛВ могут быть изъязвления, трещины, образование пузырей, экхимозов, обширных гематом и гипертрофических очагов.

Эти изменения могут наблюдаться также у детей и нередко бывают причиной необоснованного подозрения на изнасилование [23].

САЛВ свойственна характерная гистологическая картина, зависящая до некоторой степени от давности процесса. Обычно имеется выраженный гиперкератоз. Эпидермис значительно истончен с уплощением межсосочковых отростков, вакуолями в цитоплазме клеток базального слоя, роговыми пробками в устьях фолликулов. Стенки капилляров становятся гомогенными, отечными, позднее развивается их гиалиноз и склероз. Исчезают эластические волокна. В дерме отмечают лимфоцитарную, иногда плазмноклеточную инфильтрацию. Приблизительно в 30 % случаев наблюдают сочетание атрофических изменений с гиперплазией эпителия (так называемую смешанную дистрофию), но на разных участках вульвы. Фиброз и гомогенизация сосочкового слоя дермы вместе с разрушением и потерей меланоцитов, уменьшенным транспортом меланосом к базальным кератиноцитам, а также уменьшенная продукция меланина приводят к довольно типичной депигментации при САЛВ [10].

Прогрессирование САЛВ к классическому утолщению базальной мембраны и выраженному склерозу дермы этиологически не объяснено. Гипотетически считают, что аномальное скопление гиалуроновой кислоты в результате сниженной эпидермальной экспрессии CD44, а также скопления теназина, фибронектина и фибриногена или воспалительных фибриногенных цитокинов (таких как, например, интерлейкин-4, -6, фактор некроза опухоли и интерферон-гамма) могут привести к фиброзу [13, 18].

В дермальном инфильтрате преобладают Т-клетки по отношению к В-клеткам [22]. Иногда в лимфоидном инфильтрате САЛВ находят моноклональный повышенный радиус действия гена гамма-цепочки рецепторов Т-клеток. Это свидетельствует о наличии местного очагового, все еще не идентифицированного антигена [21, 22]. В пользу локального патологического процесса также свидетельствует факт повторного рецидива САЛВ в трансплантате из здоровой нормальной кожи после хирургического лечения САЛВ [5]. Напротив, кожа, пораженная САЛВ, после пересадки на конечность может выздороветь [19].

### Материалы и методы

Проводилось морфологическое исследование 14 биоптатов (размером 4–6 мм) пораженной вульвы у 6 женщин, больных САЛВ, в возрасте 40–62 лет. Биопсию проводили с информирован-

ного согласия пациенток под местной анестезией 2 % раствором лидокаина специальным «пробойником» диаметром 4 или 6 мм из нескольких участков вульвы, в частности из трещин, изъязвлений, уплотнений, возвышающихся белесых бляшек. Биоптический материал фиксировали в 10 % водном растворе нейтрального формалина, затем подвергали традиционной парафиновой проводке и изготавливали серийные срезы толщиной  $4 \cdot 10^{-6} - 5 \cdot 10^{-6}$  м, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, Вейгерту, ставили PAS-реакцию. У 3 пациенток САЛВ только вульвы выявлен случайно при гинекологическом осмотре и визуально проявлялся такими изменениями, как эритема, белесые бляшки, фокальные петехиальные кровоизлияния, неравномерное оволосение, что требовало гистологического уточнения диагноза. У остальных 3 женщин наряду с распространенным САЛВ кожи туловища длительностью свыше 10 лет отмечались в сопровождении сильного зуда ороговевающие бляшки, мацерация, атрофия и сморщивание вульвы, особенно малых и больших половых губ, клитора. Изменения, типичные для позднего САЛВ, перемежались с островками гиперплазии плоского эпителия в виде ограниченных утолщенных и приподнятых участков с лихенизацией кожи. Отмечались расчесы, эксфолиации и трещины, дистрофия волос. Биопсию у них проводили для исключения неоплазии.

### Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании срезов в ранней стадии САЛВ эпидермис выглядит нормальным или слегка атрофичным с частичным сглаживанием межсосочковых отростков. Базальная мембрана была нормальной или локально незначительно утолщенной. Иногда межфолликулярный эпидермис оставался непораженным, и ранние его изменения находились только вокруг стержня волоса и выводных протоков эккриновых потовых желез. Лимфоцитарный инфильтрат полностью отсутствовал или был очень редким, располагаясь периваскулярно или вдоль базальной мембраны (единичные клетки). В этой стадии наиболее выраженные изменения наблюдали в сосудах подслизистой. Сосуды обычного количества имели широкие ригидные просветы, которые иногда соседствовали с пролиферирующими клетками эндотелия и периваскулярным клеточным инфильтратом. В дерме на ранних этапах отмечался субэпителиальный отек или минимальная гомогенизация дермы с уменьшением количества эластических волокон. Утолщенная базальная мембрана и ранний дермальный склероз могут образовывать так назы-

ваемую пограничную бесклеточную зону розового цвета, под которой находится лимфоцитарный инфильтрат полосовидной формы (рис. 1). Ранний инфильтрат до образования пограничной зоны может проникать в нижние ряды клеток эпидермиса и вызывать вакуолизацию и разрушение базальных кератиноцитов. Другими изменениями раннего САЛВ являлись гиперкератоз и/или гипергранулез фолликулярных отверстий и дистальных отделов протоков потовых желез (акросирингии) с утолщением базальных мембран. Наблюдали скопления дермальных меланоцитов, что можно объяснить выходом пигмента из разрушенных кератиноцитов и меланоцитов. В глубоких отделах биоптатов наблюдали лимфоцитарный и даже частично лейкоцитокластический васкулит, являющийся причиной петехиальных кровоизлияний и изъязвлений при раннем САЛВ.

**Поздняя форма САЛВ** характеризовалась гиперкератозом и атрофией эпидермиса с утратой сосочков, гиперкератозом волосяных фолликулов и акросирингий, а также выраженным утолщением базальной мембраны и склерозом дермы, который может нивелироваться лимфоидным инфильтратом различной степени выраженности (рис. 2). Воспалительный инфильтрат может располагаться как при красном плоском лишае, а также вдоль дермо-эпидермальной границы, или под зоной склероза, или в виде лимфоцитарных скоплений в глубоких отделах дермы и подкожной клетчатке. Малочисленные субэпителиальные сосуды значительно склерозированы и эктазированы.

**Дифференциальный диагноз САЛВ** включает кандидоз, проявляющийся эритемой и белым

налетом, после удаления которого обнажаются ярко-красные эрозии, окруженные венчиком мацерированного беловатого рогового слоя. Диагноз подтверждается микроскопически обнаружением почкующегося псевдомицелия и колоний кандиды при культуральном исследовании.

**Красный плоский лишай (КПЛ)** труден для диагностики, если его проявления локализуются только на вульве, во влагалище или его преддверии и не сопровождается типичными высыпаниями на коже или слизистой полости рта и красной каймой губ. В легких случаях КПЛ вульвы проявляется папулами, образующими на слизистой белый кружевной рисунок. В тяжелых случаях на вульве, влагалище или его преддверии в сопровождении зуда, жжения, неприятных ощущений даже при легком прикосновении, диспареунии, обильных пенистых или гнойных выделений возникают эрозии, окруженные эпителием белого цвета, иногда с характерным сетчатым рисунком (сетка Уикхема). Рисунок образуют серовато-белые полосы гиперкератоза. Слизистая преддверия влагалища нередко гиперемирована с налетом экссудата. При длительном анамнезе КПЛ в передних и задних участках преддверия влагалища могут возникать сращения слизистой или наступать атрофия слизистой с облитерацией крайней плоти клитора, как при САЛВ, и даже с полной облитерацией отверстия влагалища [1]. Особое сходство с САЛВ придают КПЛ возможное сращение малых половых губ, ранимость эпителия и эрозии, но последние окружены венчиком белого эпителия. Кроме того, САЛВ не поражает слизистую влагалища, и эти заболевания можно без труда дифференцировать гистологически [15].

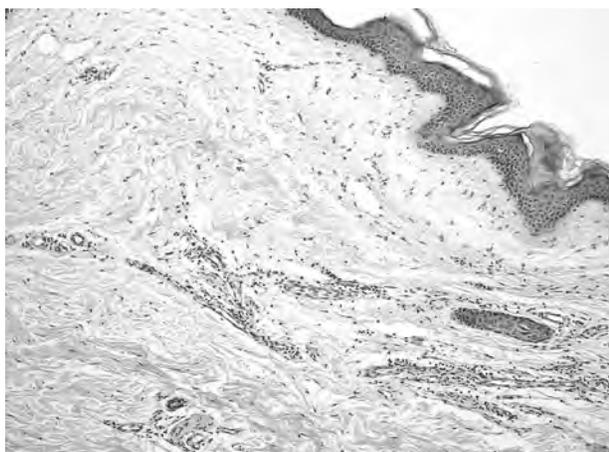


Рис. 1. Склероатрофический лишай вульвы. Неравномерность толщины эпидермиса, умеренный периваскулярный воспалительный инфильтрат, очаговый отек и склероз дермы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$



Рис. 2. Склероатрофический лишай вульвы. Резкая атрофия эпидермиса, нарушение структуры сетчатого слоя дермы, снижение содержания PAS-положительных полисахаридов в дерме. PAS-реакция.  $\times 100$

**Псориаз вульвы (ПВ)** проявляется в виде неяркой эритемы или в виде мокнущей, четко отграниченной бляшки на внешней стороне больших половых губ. Характерные для псориаза серебристые чешуйки на поверхности вульвы зачастую не наблюдаются. Большинство пациенток с ПВ имеют типичные псориазические бляшки на других излюбленных участках кожи.

**Рубцующий пемфигоид** слизистых оболочек поражает преимущественно слизистую рта и конъюнктивы. Подтверждает диагноз биопсия с иммунофлюоресцентным окрашиванием срезов, при котором в зоне базальной мембраны эпителия обнаруживают линейные скопления компонента комплемента С3 или иммуноглобулина G.

До начала лечения САЛВ, особенно изолированного или в ранней стадии, необходимо подтвердить диагноз патогистологическим исследованием.

Необходимо тщательно выявлять и лечить сопутствующие заболевания, которые могут утяжелять течение или служить триггерными факторами САЛВ, — трихомоноз, кандидоз, сахарный диабет, атопический дерматит, гиповитаминоз и др.

Для устранения зуда назначают антигистаминные препараты, 2 % раствор новокаина по Пархону (5 мл внутримышечно через день, на курс № 12). Облегчают зуд и местные анестетики.

При САЛВ уже многие годы назначают 2 % мазь тестостерона (2–3 раза в сутки в течение 3–6 мес или до исчезновения симптомов, а затем частоту наложения постепенно уменьшают до поддерживающей — 1–2 раза в неделю), но современные исследования ставят ее эффективность под сомнение. Тестостерон может вызвать увеличение клитора и усиление полового влечения. Женщинам с менопаузой рекомендуют также эстрогены местно или внутрь, хотя результаты их применения представляются спорными [1].

Решающее значение при лечении САЛВ имеют лосьоны, кремы и мази с сильно- или среднедействующими кортикостероидами (0,01 % триамцинолона ацетонид и др.), устраняющими зуд и макроскопические изменения САЛВ в 95 %. Как только зуд прекратится, фторированные кортикостероиды заменяют 1–2,5 % мазью гидрокортизона. В последние годы прекрасно зарекомендовал себя сильнодействующий кортикостероид — 0,05 % крем клобетазола пропионат (2 раза в сутки в течение 1 месяца, 1 раз в сутки в течение 2 мес и 2 раза в неделю в течение 3 мес) [8], который не вызывает заметных побочных явлений, даже при длительной (2–3 года) поддерживающей терапии САЛВ. Жалобы исчезают

полностью у 77 % пациенток, частично — у 18 %. Полная клиническая ремиссия отмечена в 32 %, частичная — в 46 % [12]. По данным сравнительного исследования [8], эффективность 0,05 % крема клобетазола пропионата выше, чем 2 % мази тестостерона, 2 % мази прогестерона и мазевой плацебо, что подтвердили и данные биопсии. Мы успешно применяли для лечения САЛВ 0,1 % крем бетаметазона валерата 2 раза в сутки в течение 6 недель, а затем переходили на 0,1 % мазь (крем) гидрокортизона 17-бутирата («Локкоид»), или мазь (крем, лосьон) мометазона фууроата («Элоком»).

Другой эффективный метод кортикостероидной терапии — подкожное введение медикамента в очаги поражения (например, 5 мг триамцинолона с 2 мл 0,9 % раствора хлористого натрия) больным, которые по тем или иным причинам не могут пользоваться кортикостероидными мазями. Мы с успехом применяли у одной пациентки с САЛВ внутривенные инъекции «Дипроспана» 1 раз в 7 дней, на курс № 6.

С 2003 г. для лечения САЛВ успешно применяют 0,1 % крем пимекролимуса [16] и такролимуса [6] в течение 3 мес. По-видимому, препарат (иммунодепрессант) подавляет кальцийневрин-зависимое дефосфорилирование и активацию специфического ядерного фактора Т-лимфоцитов и тем самым препятствует транскрипции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов-2, -4, -10 и интерферона-гамма.

Основаниями для применения витамина А внутрь или парентерально являются свойственные САЛ гиперкератоз, сходный с проявлениями дефицита витамина А, и ахлоргидрия, нарушающая его всасывание, хотя сторонников исключительно диетического лечения САЛ в настоящее время нет. До некоторой степени эффективен этретинат в дозе 0,54 мг/кг в сутки. Как противозудное средство используют ацитретин (30 мг/сут), однако в плацебоконтролируемом исследовании их эффективность не доказана [7].

Лучевую терапию при САЛВ не рекомендуют [1]. В отсутствие значительной атипии вульвэктомии для лечения САЛВ не используют, так как после нее очень часто наступает рецидив. Столь же высока частота рецидивов и после применения углекислотного лазера [1].

Лечение САЛВ у детей направлено, в первую очередь, на устранение зуда. Так же как и у взрослых, эффективен 0,05 % крем клобетазола пропионат [26]. При неэффективности клобетазола в некоторых случаях эффективна мазь прогестерона (200 мг на 56,6 г гидрофильной мазевой основы) [17]. Для повышения ее эффективности наз-

начают на ночь бетаметазоновую мазь. Однако у детей в большинстве случаев проявления САЛВ сохраняются и после полового созревания.

Больным САЛВ необходимо регулярное диспансерное наблюдение; при возникновении изъязвлений, изменений эпителия, гранулем или узлов показана биопсия. Возможность злокачественного перерождения САЛВ не доказана. Обычно преобладает сочетание рака с САЛВ, особенно с его вариантом, сопровождающимся гиперплазией эпителия. Как и другие хронические склерозирующие воспалительные дерматозы, САЛВ может как подавлять канцерогенез, так и усиливать его, что объясняет сосуществование рака и САЛВ [11]. Во всех случаях плоскоклеточного рака обращает на себя внимание неэффективность общепринятого лечения САЛВ или небрежное выполнение рекомендаций врача. Во всех случаях отмечались жалобы на мучительный зуд и постоянные расчесы на вульве. Это заставляет внимательнее отнестись к гипотезе о хронической травме эпителия (расчесах) как факторе риска возникновения рака [1]. Частота экспрессии P51 и Ki67 в участках гиперплазии плоского эпителия и дифференцированной дисплазии вульвы прямо пропорциональна частоте последующего развития инвазивного плоскоклеточного рака вульвы [24]. По мнению авторов, это важные прогностические показатели, помогающие в выборе терапевтической тактики.

## Выводы

Склероатрофический лишай вульвы является хроническим заболеванием кожи неясной этиологии. Характерно постепенное прогрессирова-

ние дерматоза, вплоть (без лечения) до деструктивной атрофии и ассоциации с повышенным риском развития плоскоклеточной карциномы. Больные жалуются на сильный зуд и боль из-за трещин в области вульвы, но ранние симптомы склероатрофического лишая вульвы неспецифичны, поэтому при неясных изменениях вульвы и/или резистентных к лечению ее дерматозах необходимо проведение биопсии нескольких участков очага для установления диагноза. Гистологические изменения ранней стадии склероатрофического лишая вульвы значительно отличаются от поздней. Начальные стадии склероатрофического лишая вульвы характеризуются лишь гипер-/паракератозом фолликулярных отверстий и незначительным лимфоцитарным инфильтратом. Эпидермис раннего склероатрофического лишая вульвы выглядит чаще нормальным с незначительным изменением межсосочковых отростков. Базальная мембрана нормальна или только локально минимально утолщена. В отечной дерме/подслизистой находятся немногочисленные расширенные сосуды. Зачастую очень плотный лихеноидный и интраэпидермальный инфильтрат объясняет наличие спонгиоза и вакуолизации базальных кератиноцитов. На ранней стадии склероатрофического лишая вульвы адекватное лечение может вызвать полную ремиссию. Характерные для более поздних стадий склероатрофического лишая утолщение базальной мембраны, склероз дермы, гиперкератоз и атрофия эпидермиса, разрушение волосяных фолликулов и деструктивное рубцевание являются уже необратимыми поздними последствиями склероатрофического лишая вульвы.

## Список литературы

1. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища: Пер. с англ.— М.: Бином, 2009.— 548 с.
2. Манухин И.Б. Заболевания наружных половых органов у женщин.— М.: Медицинское информационное агентство, 2002.— 303 с.
3. Романенко К.В. Сочетание склероатрофического лишая и бляшечной склеродермии // Питання експериментальної та клінічної медицини: Зб. статей.— Донецьк, 2009.— Вип. 13, том 2.— С. 131—136.
4. Русакевич П.С. Заболевания вульвы.— М.: МИА, 2007.— 448 с.
5. Abramov Y., Elchalal U., Abramov D. et al. Surgical treatment of vulvar lichen sclerosus: a review // *Obstet. Gynecol.*— 1996.— Vol. 51.— P. 193—199.
6. Bohm M., Frieling U., Luger T. et al. Successful treatment of anogenital lichen sclerosus with topical tacrolimus // *Arch. Dermatol.*— 2003.— Vol. 139.— P. 922—924.
7. Bousema M.T., Romppanen U., Geiger J.M. et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: A double-blind, placebo-controlled study // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1994.— Vol. 30.— P. 225—231.
8. Bracco G.L., Sormi L., Carli P. et al. A critical evaluation progesterone, 0.05 % clobetasol and cream base evaluation of clinical and histological effects of topical treatment // *Proc. Intern. Soc. for the Study of Vulvar Disease.*— Oxford, 1991.
9. Carli P., Morette S., Spallanzani A. et al. Fibrinogenic cytokines in vulvar lichen sclerosus. An immunohistochemical study // *J. Reprod. Med.*— 1997.— Vol. 42.— P. 161—165.
10. Carlson J.A., Grabowski R., Mu X.C. et al. Possible mechanism of hypopigmentation in lichen sclerosus // *Am. J. Dermatopathol.*— 2002.— Vol. 24.— P. 97—107.
11. Carlson J.A., Lamb P., Malfetano J. et al. Clinicopathologic comparison of vulvar and extragenital lichen sclerosus: histologic variants, evolving lesions, and etiology of 141 cases // *Mod. Pathol.*— 1998.— Vol. 11.— P. 844—854.
12. Dalziel K.L., Wojnarowska F. The treatment of vulvar lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05 %) cream // *Br. J. Dermatol.*— 1991.— Vol. 124.— P. 461—464.
13. Farrell A.M., Dean D., Charnock F.M., Wojnarowska F. Distribution of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3 and chen sclerosus // *J. Reprod. Med.*— 2001.— Vol. 46.— P. 117—124.
14. Friedrich E.G. Lichen sclerosus // *J. Reprod. Med.*— 1976.— Vol. 17.— P. 147—154.

15. Fung M.A., LeBoit P.E. Light microscopic criteria for the diagnosis of early vulvar lichen sclerosis: a comparison with lichen planus // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1998.— Vol. 22.— P. 473–478.
16. Goldstein A., Marinoff S., Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosis. Presented at the Seventeenth World Congress of the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD) in Salvador, Brasil, October 10.— 2003.
17. Jasionowski E.A., Jasionowski P.A. Further observations on the effect of topical progesterone on vulvar disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1979.— Vol. 134.— P. 565–567.
18. Kaya G., Augsburg E., Stamenkovic I., Saurat J.H. Decrease in epidermal CD44 expression as a potential mechanism for abnormal hyaluronate accumulation in superficial dermis in lichen sclerosis et atrophicus // *J. Invest. Dermatol.*— 2000.— Vol. 115.— P. 1054–1058.
19. Khumalo P., Booker S., Wojnarowski F. Vulval punch biopsies: what is the experience of patients and do they alter management? // *J. Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 21.— P. 181–183.
20. Loening-Baucke V. Lichen sclerosis et atrophicus in children // *Am. J. Dis. Child.*— 1991.— Vol. 145.— P. 1058–1061.
21. Lukowsky A., Mucche J.M., Sterry W., Audring H. Detection of expanded T cell clones in skin biopsy samples of patients with lichen sclerosis et atrophicus by T cell receptor-gamma polymerase chain reaction assays // *J. Invest. Dermatol.*— 2000.— Vol. 115.— P. 254–259.
22. Regauer S., Reich O., Beham-Schmid C. Monoclonal gamma T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinomas // *Am. J. Pathol.*— 2002.— Vol. 160.— P. 1035–1045.
23. Ridley C.M. Genital lichen sclerosis (lichen sclerosis et atrophicus) in childhood and adolescence // *J. R. Soc. Med.*— 1993.— Vol. 86.— P. 69–75.
24. Rolfe K.J., Eva L.J., Maclean A.B. et al. Cell psycho proteins as molecular markers of malignant change in vulvar lichen and sclerosis // *Int. J. Gynecol. Cancer* — 2001.— Vol. 11.— P. 113–118.
25. Sideri M., Rognoni M. Antigens of HLA system in patients with vulvar lichen sclerosis: Association with HLA B-21 // *J. Reprod. Med.*— 1988.— Vol. 33.— P. 551.
26. Smith Y.R., Quint E.H. Clobetasol propionate in the treatment of premenarchal vulvar lichen sclerosis // *Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 98.— P. 588–591.
27. Thomas R.H.M., Kennedy C.T. The development of lichen sclerosis et atrophicus in monozygotic twin girls // *Br. J. Dermatol.*— 1986.— Vol. 114.— P. 377–379.
28. Thomas R.H.M., Ridley C.M., Black M.M. The association of lichen sclerosis et atrophicus and autoimmune-related disease in males // *Br. J. Dermatol.*— 1983.— Vol. 109.— P. 661–664.

К.В. Романенко

## Діагностична значущість гістологічного дослідження при ранньому ізольованому склероатрофічному ліхені вульви

Ранні симптоми ізольованого склероатрофічного ліхену вульви не характерні та потребують патогістологічного підтвердження діагнозу з метою призначення адекватної терапії, що може викликати клінічну ремісію.

K.V. Romanenko

## The diagnostic significance of the histological study in early local vulvar lichen sclerosis et atrophicus

Early symptoms of local vulvar lichen sclerosis et atrophicus are not typical and need histopathologic confirmation of the diagnosis for the administration of adequate therapy capable to cause a clinical remission.

# Тези доповідей II (IX) З'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (20—22 жовтня 2010 року, Одеса)

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>СУЧАСНІ ОРГАНІЗАЦІЙНІ<br/>ТА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ<br/>ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЧНОЇ<br/>СЛУЖБИ В УКРАЇНІ.<br/>ОКРЕМІ СТОРІНКИ ІСТОРІЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ<br/>ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЧНОЇ ШКОЛИ</b></p> <p>151 Сучасні проблеми та перспективи організації та надання дерматовенерологічної допомоги в Україні<br/><b>В.І. Степаненко, О.І. Хара, М.Н. Клименко, А.А. Франкенберг, Н.В. Маняк</b></p> <p>153 Функціональна модель дерматовенерологічного кабінету «Клініки, дружньої до молоді»<br/><b>Г.О. Безкоровайна</b></p> <p>153 Стан захворюваності на дерматози в Україні через 20 років після аварії на ЧАЕС<br/><b>В.М. Волкославська, О.Л. Гутнев</b></p> <p>154 К вопросу о диспансеризации больных дерматозами и терапии больных в период ремиссии заболевания<br/><b>В.Н. Волкославская, А.Л. Гутнев</b></p> <p>154 Социальные и клинические особенности раннего скрытого сифилиса<br/><b>С.В. Захаров, В.К. Захаров</b></p> <p>155 Організація дерматологічної медичної допомоги людям похилого віку<br/><b>В.Є. Ткач, О.Д. Александрук, О.Я. Василюк, Л.Й. Котурбаш</b></p> <p>155 Об особенностях эпидемического распространения ВИЧ-инфекции в Украине и некоторых задачах по ее стабилизации<br/><b>И.С. Фучижки, М.Н. Лебедюк, Л.И. Гамарник</b></p> <p>156 Історія Київської дерматологічної школи в дореволюційний період<br/><b>К.В. Коляденко</b></p> | <p><b>ДЕРМАТОЛОГІЯ<br/>ТА ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГІЯ</b></p> <p>157 Використання вузькоспектральної (311 нм) фототерапії при лікуванні псоріазу<br/><b>Г.Є. Асцатуров, Я.О. Зайченко</b></p> <p>157 Патогенетическая значимость липидно-фосфолипидных нарушений у больных псориазом<br/><b>Р.К. Кешилева</b></p> <p>158 Характер эндогенной интоксикации у больных псориазом<br/><b>Р.К. Кешилева</b></p> <p>158 Уровень показателей цитокинового статуса и синдром эндогенной интоксикации у больных псориазом<br/><b>Н.В. Мирхамидова, Н.К. Курбанова, С.А. Шураева, Л.Д. Ходжаева, Г.А. Нуридинава</b></p> <p>159 Псориатическая болезнь: клинический полиморфизм и дозозависимый эффект болезньюмодифицирующего препарата<br/><b>М.В. Нгема, Д.В. Прохоров, В.Н. Смолиенко</b></p> <p>160 Сочетание псориаза с кератоакантомой<br/><b>О.Д. Пурышкина, Д.Я. Головченко</b></p> <p>161 Изменения поверхности эритроцитов у больных псориазом после ультрафиолетового облучения<br/><b>Г.А. Семко, Т.В. Земляная, Е.А. Ерещенко</b></p> <p>161 Роль активации окислительных процессов в возникновении нарушений поверхностных свойств эритроцитов при псориазе<br/><b>Г.А. Семко, И.А. Олейник</b></p> <p>162 Эффективность препарата «Панавир» в терапии больных псориатической болезнью<br/><b>В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн</b></p> |
|--|---|

- 163 Новый подход к диагностике и терапии микозов как осложняющего фактора при некоторых дерматозах  
**В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн, В.В. Горбунцов, А.В. Волинец**
- 163 К вопросу лечения больных красным плоским лишаям  
**Л.Д. Ходжаева**
- 164 Показатели цитокинового статуса у больных с ладонно-подошвенной кератодермией  
**Д.С. Джалилов, Т.П. Рахматов, Б.А. Исабаев, З.М. Сулакадзе**
- 165 Использование «Глутоксима» в терапии ладонно-подошвенной кератодермии  
**Д.С. Джалилов, Т.П. Рахматов, Б.А. Исабаев, З.М. Сулакадзе**
- 165 Значение эндогенной интоксикации у больных ладонно-подошвенной кератодермией  
**Д.С. Джалилов, Б.А. Исабаев, Т.П. Рахматов, М.Р. Махсудов**
- 166 Дифференциальная диагностика и методы комплексной терапии алергодерматозов  
**С.А. Бондарь, И.Н. Ляшенко, И.Л. Пархоменко, А.А. Налижитый, М.Р. Анфилова, Д.С. Полищук, С.В. Дмитренко, Е.С. Краснощёков**
- 167 Особливості тонусу та реактивності вегетативної нервової системи хворих на екзему курців тютюну  
**Є.І. Каданер**
- 168 Поліморфізм G1258A гена SPINK-5 як генетичний фактор схильності до екземи  
**М.І. Зуева**
- 168 Новые средства местной терапии atopического дерматита  
**Д.Я. Головченко**
- 169 Вікові особливості експресії хемокінового рецептора CCR4 на цитотоксичних Т-лімфоцитах у хворих на atopічний дерматит  
**П.В. Чернишов**
- 169 Використання засобів із догляду за шкірою у хворих на atopічний дерматит  
**І.Г. Цідило**
- 170 Вплив «Біфідумбактерину» на стан клітинного імунітету у хворих на рожеві вугрі  
**І.О. Буянова, Н.Г. Вірстюк, Л.О. Хімейчук**
- 171 Диагностика демодикоза  
**В.Т. Горголь**
- 171 Роль кліщів *Demodex folliculorum* у клінічному перебігу рожевих вугрів  
**Н.Ю. Сенишин, Л.О. Хімейчук, І.О. Буянова**
- 172 Комплексная терапия больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом  
**В.П. Федотов, В.В. Горбунцов, Т.М. Пряхина**
- 173 Особливості патогенезу та клінічного перебігу вугрової хвороби у чоловіків  
**О.М. Шупенько**
- 174 Імуномезотерапія  
**Л.Я. Федорич**
- 175 Метод вторинної профілактики у хворих на обмежену склеродермію  
**Я.Ф. Кутасевич, В.В. Савенкова**
- 175 Иммуногистохимические параллели между ограниченной склеродермией в стадии отека и склероатрофическим лихеном  
**К.В. Романенко**
- 176 Состояние клеточных популяций и факторов развития склероза кожи при ограниченной и системной склеродермии  
**К.В. Романенко**
- 177 Випадок рідкісного дерматозу — еозинофільного фасциту  
**В.Є. Ткач, Л.Д. Калюжна, О.В. Суканець, Л.В. Цих, Н.Й. Матійчук**
- 177 Застосування препаратів підшлункової залози в лікуванні хворих на алергодерматози  
**Т.О. Литинська**
- 178 Характеристика грибкової флори шкіри хворих на алергодерматози  
**Т.В. Частій**
- 179 Использование секвенирования ДНК для определения видовой принадлежности грибов и изучения их изменчивости  
**А.П. Белозоров**
- 179 Усовершенствование методов комплексной терапии микозов стоп  
**С.А. Бондарь, И.Н. Ляшенко, С.К. Псюк, Л.Л. Гармаш, М.Р. Анфилова, А.Т. Салобай, С.Г. Мазорчук, А.А. Налижитый, А.В. Белозёров, О.Н. Пичкур**
- 180 Отдаленные результаты пульс-терапии «Орунгалом» больных онихомикозами  
**Ш.И. Ибрагимов, Г.И. Шамсиева**
- 180 Проблемы диагностики и терапии онихопатий  
**Т.П. Рахматов**
- 181 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. Семенуца, Д.Г. Башмаков**

- 182 Оценка цитокинового статуса у больных онихомикозами  
**Г.И. Шамсиева, Х.Р. Халидова**
- 183 Бolestь кошачьих царапин  
**Т.В. Загоруйко**
- 184 К вопросу лечения кожного лейшманиоза  
**З.Р. Камолов**
- 185 Иммунный статус у больных кожным лейшманиозом  
**З.Р. Камолов**
- 185 К вопросу поздней диагностики нейроборрелиоза  
**В.Г. Радионов, Л.Н. Провизион, Т.И. Шварева, О.С. Гусак, А.Л. Высоцкая, В.Н. Любимцева**
- 186 Гомеопатичний препарат «Герпес симплекс-Нозод-Ін'ель» в лікуванні герпетичної інфекції  
**С.М. Раздайбєдін**
- 187 Патология системы гемостаза у больных меланомой кожи  
**Д.В. Прохоров, О.А. Притуло, В.В. Килесса, М.В. Нгема, В.Н. Смолиенко**
- 187 Саркоидоз. Краткая история. Клиника и диагностика на примере случая системного саркоидоза  
**В.Г. Радионов, В.Н. Любимцева**
- 188 Клінічна ефективність фототерапії в лікуванні вітиліго  
**І.І. Стасюк, О.В. Суканець, Н.Г. Вірстюк**
- 189 Перспектива применения в дерматологии и косметологии нового лечебно-косметического средства, в состав которого входит высокоочищенный березовый деготь  
**А.А. Василишин, Ю.П. Архапчев, В.А. Юркив**
- 189 Возможности применения дерматоскопии при постановке диагноза воспалительных дерматозов  
**Я.А. Гончарова, К. Суид**
- 190 Роль та місце дихальних тестів у дерматології  
**Т.О. Литинська**
- 191 Лечение хронических пиодермитов  
**О.Ю. Побережник**
- 192 Деякі методи дослідження стану шкіри у косметології  
**П.В. Бардов**
- 193 Нанобіотехнології в косметичній дерматології: сучасний стан проблеми та перспективи  
**В.І. Степаненко, В.В. Короленко**
- 193 Психодерматологічні стани у хворих на шизофренію: проблеми та перспективи  
**В.Є. Ткач, О.В. Присяжний, М.І. Мулик**
- 194 «Кліран цинк гель» у комплексній терапії вугрової хвороби  
**В.Є. Ткач, М.Є. Присяжна, М.Ю. Курган**
- 194 Вплив лікування у кабінеті штучного мікроклімату «Соляна печера» на психоемоційний статус хворих  
**О.Є. Федоренко**
- 195 Деякі особливості психологічного реагування людей з патологією шкіри  
**О.Є. Федоренко, Л.О. Федоренко**
- 196 Психотерапевтичний вплив у процесі лікування екземи  
**О.Є. Федоренко**
- 197 Психологічні аспекти діяльності дерматовенеролога  
**О.Є. Федоренко**
- 197 Реабілітація хворих з хронічними дерматозами на курорті «Черче»  
**В.Є. Ткач, М.Р. Падуцак, В.З. Чемний, І.І. Стасюк**
- 198 Зміни шкіри у хворих на первинний біліарний цироз  
**Н.Г. Вірстюк**
- ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ**
- 199 Перспективи застосування нановісмуту в терапії пізніх форм сифілісу  
**В.І. Степаненко, Б.Т. Глухенький, Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова, О.Ю. Туркевич**
- 200 Дисфункція судинного ендотелію в патогенезі сифілітичної інфекції  
**М.Р. Анфілова, І.Н. Ляшенко**
- 201 Обмін ліпідів у хворих на сифіліс  
**С.В. Захаров, В.К. Захаров, А.Д. Дюдюн, О.А. Ковальська, О.Г. Скотаренко**
- 201 Реакция пассивной гемагглютинации в серологической диагностике сифилиса  
**Г.И. Мавров, Н.В. Счисленок, А.Л. Гутнев, О.М. Бродская**
- 202 Обсуждение клинического протокола по оказанию медицинской помощи детям с подозрением на врожденный сифилис  
**В.Г. Радионов, А.В. Шатилов, В.Н. Любимцева**
- 203 Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с серорезистентностью  
**Д.В. Радионов, Ю.В. Семиряд, В.Н. Любимцева, Б.А. Коноводов**
- 204 Эпидемиологические аспекты и особенности некоторых клинико-серологических показателей у беременных, инфицированных сифилисом  
**В.Г. Радионов, А.В. Шатилов, В.Н. Любимцева, Т.В. Поддубко**

- 205 Сифилис у беременных: особенности специфической терапии  
**С.В. Унучко, Т.В. Губенко**
- 205 Діагностика та терапія алергійних і псевдоалергійних реакцій при лікуванні хворих на сифіліс  
**С.В. Унучко, Т.В. Губенко**
- 206 Оптимизация метода определения длины рестрикционных фрагментов для идентификации генотипической принадлежности *Chlamydia trachomatis*  
**О.А. Белозорова**
- 206 Ефективність виділення чистих лабораторних культур хламідій з первинно отриманих клінічних ізолятів патогену  
**В.В. Гончаренко, В.В. Кутова, С.К. Джораєва**
- 207 Виявлення гуморальних маркерів хламідійної інфекції у дітей з нефрологічною патологією  
**В.В. Кутова, В.В. Гончаренко, О.В. Щоголева, С.К. Джораєва, Р.І. Макаренко**
- 208 Возможность диагностики хламидийной инфекции у больных с сердечно-сосудистой патологией  
**В.В. Кутовая, Е.В. Щеголева, В.А. Савоськина, В.А. Прасол**
- 209 К вопросу перинатального инфицирования новорожденных заболеваниями, передающимися половым путем  
**Г.И. Мавров, Т.В. Осинская, Н.В. Кочетова, В.В. Кутова**
- 209 Особенности лечения осложненного урогенитального хламидиоза  
**Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.М. Бондаренко, Т.В. Губенко, С.В. Унучко, И.Н. Никитенко, А.В. Иващенко**
- 210 Использование индуктора эндогенных интерферонов — тилорона в комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза  
**Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербакова, Т.В. Губенко, И.Н. Никитенко, С.В. Унучко**
- 211 Современные представления о бактериальном вагинозе  
**В.Г. Радионов, О.С. Гусак, Д.В. Радионов, В.В. Макогнова**
- 212 Використання антибіотика «Тебрис» у лікуванні хламідійних уретритів  
**С.М. Раздайбєдін**
- 213 Вміст деяких есенціальних мікроелементів у хворих із сечостатевою хламідіозом  
**Л.О. Сенчук**
- 213 Особенности клиники и лечения вагинального кандидоза у женщин климактерического периода  
**Г.М. Бишманова**
- 214 Рання діагностика уреоплазмових уражень урогенітального тракту  
**В.В. Соколов, О.К. Іванцова, Н.В. Кочетова**
- 215 До питання про урогенітальний кандидоз у молоді  
**Г.О. Безкоровайна**
- 215 Оптимізована діагностика та лікування сечостатевого кандидозу у жінок  
**В.І. Степаненко, Т.С. Коновалова, О.П. Шевченко**
- 216 Оптимізація діагностики та лікування папіломавірусної генітальної інфекції  
**Р.Л. Степаненко, В.В. Короленко**
- 218 Імунний статус і типи імунної відповіді пацієнтів при герпесвірусній інфекції слизових оболонок сечостатевого тракту та порожнини рота  
**Н.О. Савичук, Б.Г. Коган, О.Є. Олійник**
- 219 Колонізаційна резистентність пацієнтів при моно- та асоційованій формі герпесвірусної інфекції слизових оболонок сечостатевого тракту та порожнини рота  
**Б.Г. Коган, Н.О. Савичук, О.Є. Олійник**
- 219 Діагностика та моніторинг рецидивуючого герпесу шкіри та слизових оболонок у пацієнтів із вторинною імунною недостатністю герпесвірусного генезу  
**Б.Г. Коган, О.Є. Олійник**
- 220 Лікування рецидивуючого герпесу шкіри та слизових оболонок у пацієнтів з вторинною імунною недостатністю герпесвірусного генезу  
**Б.Г. Коган, О.Є. Олійник**
- 221 Особливості перебігу мікст-секстрансмісивних інфекцій у пацієнтів «Клініки, дружньої до молоді»  
**Г.О. Безкоровайна**
- 222 Современная диагностика урогенитальных микст-инфекций  
**В.И. Степаненко, Е.П. Шевченко, Т.С. Коновалова, А.В. Сологуб, Т.В. Коржова**

# Сучасні організаційні та медико-соціальні аспекти дерматовенерологічної служби в Україні. Окремі сторінки історії вітчизняної дерматовенерологічної школи

В.І. Степаненко<sup>1</sup>, О.І. Хара<sup>2</sup>, М.Н. Клименко<sup>3</sup>, А.А. Франкенберг<sup>4</sup>, Н.В. Маняк<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Тернопільський обласний комунальний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

<sup>3</sup> Київський міський шкірно-венерологічний диспансер

<sup>4</sup> Дніпропетровський обласний шкірно-венерологічний диспансер

<sup>5</sup> Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер

## Сучасні проблеми та перспективи організації та надання дерматовенерологічної допомоги в Україні

Упродовж останніх років на різних рівнях державної влади, в медичному середовищі та серед лікарів-дерматовенерологів точаться дискусії стосовно майбутнього української медицини загалом та спеціалізованої медичної допомоги зокрема. Щодо дерматовенерологічної допомоги виділяють два кардинальних напрями. Перший — збереження дерматовенерологічних закладів з їх обґрунтованим реформуванням. Другий — реорганізація спеціалізованих дерматовенерологічних закладів з переданням їхніх функцій ефемерним дерматовенерологічним центрам чи спеціалізованим підрозділам багатопрофільних медичних закладів з позбавленням диспансерів статусу юридичної особи. На жаль, прихильників другого напрямку багато як серед фінансистів від медицини, так і серед організаторів охорони здоров'я. Мотивують таку «реформу» різними причинами: від скорочення витрат аж до відчуження з подальшою руйнацією матеріальної бази нині існуючих диспансерів. Непоодинокі випадки, коли деякі дерматовенерологи, працюючи в комунальних закладах дерматовенерологічної служби, є засновниками і власниками приватних медичних структур, переманюють пацієнтів до власних закладів і поповнюють свою кишеню. Такі приклади наочно демонструють руйнування ще недавно найкращої в світі системи надання спеціалізованої загальнодоступної безплатної дерматовенерологічної допомоги. Побачивши високий рівень оснащення лікарень у низці європейських країн та новітні високоефективні медичні технології, деякі з керівників охорони здоров'я пропонують провести в Україні медичні реформи на кшталт європейських. Однак, плануючи проведення цих реформ, потрібно врахувати соціальні, демографічні та економічні умови в Україні. Вважаємо, що автоматичне перенесення європейського медичного досвіду на терени України може лише погіршити і без того складну ситуацію у галузях, що займаються соціальними хворобами, зокрема у дерматовенерології.

Впровадження в Україні інституту сімейного лікаря передбачає делегування частини повноважень лікаря-дерматовенеролога лікарю загальної практики. Дійсно, в країнах далекого зарубіжжя лікар загальної практики може надати допомогу при деяких дерматозах. Проте хворі з тяжкими та хронічними хворобами шкіри змушені чекати консультації лікаря-дерматолога впродовж 20–40 днів. Рівень обізнаності лікаря загальної практики з питаннями дерматології в Україні є поки що незадовільним. Практикуючі сімейні лікарі неспроможні виконувати навіть найпростіші функції дерматовенерологів. Термін їхньої підготовки — кілька академічних годин — є недостатнім. Кафедри дерматовенерології закладів післядипломної освіти могли б здійснити таку підготовку, але кількість годин, передбачена навчальним планом, робить неможливим повноцінне навчання. У результаті дерматологічні хворі звертаються по допомогу до спеціалізованих закладів та кабінетів або шукають приватних вузьких фахівців. Тому можлива ліквідація (реорганізація) дерматовенерологічних диспансерів неминуче призведе до зниження доступності дерматовенерологічної допомоги для більшості громадян України. Проведений минулими роками в одній з областей України експеримент з ліквідації обласного шкірно-венерологічного диспансеру спричинив у край несприятливі наслідки: ліквідацію централізованої системи обов'язкових серологічних досліджень на сифіліс, істотні помилки в діагностиці природженого сифілісу, втрату керованості дерматовенерологічною службою області, необґрунтоване порушення стандартів надання спеціалізованої допомоги тощо. МОЗ відновив діяльність обласного дерматовенерологічного закладу, але це зумовило значні економічні витрати, оскільки було втрачено матеріальну базу, розпорошено кваліфіковані кадри.

Вітчизняна дерматологія посідає гідне місце серед інших медичних спеціальностей. Отримуючи незначний відсоток (0,2–0,7 %) від загального

фінансування охорони здоров'я, наша служба успішно протидіє сифілітичній інфекції (за останніх 10 років оздоровлено 250 тис. хворих). Впроваджено сучасні інформативні методики діагностики сифілісу, гонореї, хламідіозу, уреаплазмозу та багатьох хвороб шкіри. Організовано лабораторії імуно-ферментного аналізу в усіх обласних диспансерах та у великих містах. Протягом останніх 3 років дерматовенерологічна служба бере активну участь у вирішенні загальнодержавної проблеми ВІЛ/СНІДу. При диспансерах створюються дерматовенерологічні кабінети «Клінік, дружніх до молоді», лікарі-дерматовенерологи активно співпрацюють з громадськими організаціями з питань функціонування мобільних амбулаторій. Така робота потребує подальшого вивчення, узагальнення та розширення. Наявна мережа дерматовенерологічних закладів за край недостатнього фінансування змогла забезпечити прийнятний рівень спеціалізованої медичної допомоги хворим на хронічні та тяжкі дерматози, такі як пухирчатка, червоний вовчак, псоріаз, atopічний дерматит та ін.

Звичайно, українська дерматовенерологія має багато проблем, однією з них є інтегративна дерматовенерологія. Адже не секрет, що дерматовенерологічними проблемами займаються також гінекологи, урологи, педіатри, інфекціоністи тощо. На жаль, результати такого втручання часто бувають негативними. Тисячі хворих жінок лікуються гінекологами від захворювань, які передаються статевим шляхом, без обстеження їхніх чоловіків. Педіатри, імунологи та алергологи «лікують» atopічний дерматит без співпраці з дерматологом. Усе це вимагає чіткої регламентації функцій насаперед лікаря-дерматовенеролога. Таким регламентуючим документом має стати «Паспорт спеціальності», який розробляють в МОЗ України. На жаль, більшість науковців та організаторів дерматологічної служби не залучено до створення проекту цього документа. Пропозиції надійшли лише від Львівського медичного університету, Тернопільського, Дніпропетровського, Рівненського, Харківського облшкірвендиспансерів та Київського і Севастопольського міських диспансерів. При розробці проекту паспорта враховано проблеми косметології, дерматоонкології, дерматофтизіатрії та реабілітології.

Особливого підходу вимагає питання ліжкового дерматовенерологічного фонду. Чинні накази стосовно штатів передбачають залежність чисельності персоналу (особливо лабораторного та господарчого) від кількості ліжок. Така система змушує головних лікарів усіма засобами «триматися» за ліжка, щоб зберегти діагностичну базу та господарчу службу. Тому в аспекті реформування галузі доцільним видається так званий балотуючий ліжковий фонд. Першому керівникові надається право на його корекцію (звичайно, в певних межах) залежно від об'єктивної необхідності і сезонної захворюваності спалаху сифілісу, призовної кампанії тощо. Механічне скорочення ліжкового фонду дасть тим-

часову економію, яка вже за рік призведе до необоротних фінансових збитків. Таким чином, оптимізація ліжкового фонду нашої служби є актуальною проблемою. На нашу думку, доцільно провести скорочення малопотужних відділень при районних (міських) лікарнях і водночас зміцнити обласні та великі міські дерматовенерологічні заклади.

Підготовка нових директивних документів стосовно номенклатури та штатів дерматовенерологічних закладів потребує виваженого підходу.

Багато точиться розмов щодо впровадження обов'язкового медичного страхування. Але лише 20–25 % дерматовенерологічних хворих можуть мати страхувальника, решта хворих — це люди похилого віку, непрацюючі та соціально дезадаптовані. В усьому цивілізованому світі такими громадянами опікується держава, в Україні Конституція гарантує їм допомогу незалежно від організаційних форм системи охорони здоров'я. Тому ще до прийняття відповідних законодавчих актів щодо медичного страхування слід чітко визначити роль і функції дерматовенерологічної служби в нових обставинах. Маючи великий науковий та практичний потенціал, Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів могла б взяти активну участь у визначенні місця нашої служби в умовах страхової медицини.

Викликає сумнів створення закладів-дублерів для моносекс-трансмисивних інфекцій. Невже наша країна настільки багата, щоб створювати на бюджетні кошти заклади під «одну» хоча і дуже небезпечну інфекцію? Навіть найбагатші країни собі такого не дозволяють.

Назріле реформування не повинне спричинити руйнування існуючої системи. Ліквідація мережі дерматовенерологічних закладів призведе до неконтрольованого поширення хвороб, що передаються статевим шляхом, та заразних захворювань шкіри. У процесі реформування системи охорони здоров'я необхідно не знищувати дерматовенерологічні диспансери, а зміцнювати їх, розширювати функції та повноваження. Лабораторії облшкірвендиспансерів слід директивно визначити як референс-лабораторії з питань діагностики шкірних та секс-трансмисивних хвороб та TORCH-інфекцій. До економії коштів ліквідація диспансерів не призведе, лише спричинить у майбутньому ще більші видатки для подолання епідемії хвороб, що передаються статевим шляхом, на тлі загострення процесів депопуляції. Видається доцільним при розробці нормативної документації з питань організаційно-штатної структури закладів охорони здоров'я залучити до цієї роботи провідних науковців і практиків у галузі дерматовенерології. Це сприятиме об'єктивному, неупередженому розв'язанню проблем служби. Дерматовенерологи повинні стати в актив запропонованої диспансеризації всього населення України, запланованій МОЗ. Така диспансеризація допоможе виявити як секс-трансмисивні інфекції, так і хвороби шкіри.

Г.О. Безкоровайна

Тернопільський обласний комунальний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

## Функціональна модель дерматовенерологічного кабінету «Клініки, дружньої до молоді»

Особливості сучасної соціальної поведінки молоді та аналіз сексуального досвіду у віковій групі 14–28 років свідчить про необхідність пошуку нових прийнятних форм протидії поширенню секс-трансмисивних захворювань у молодіжно-му середовищі.

Однією з досить ефективних форм роботи з молоддю є організація «Клінік, дружніх до молоді». Існують моделі такої клініки як окремого лікувально-профілактичного закладу зі статусом юридичної особи. Разом з тим, обмежений обсяг фінансування таких клінік унеможливує їх розгортання в містах з незначною кількістю населення. Тому в м. Тернополі організовано кабінети «Клініки, дружньої до молоді» при спеціалізованих медичних закладах. Зокрема, такий кабінет

організовано на базі обласного комунального клінічного шкірно-венерологічного диспансеру. Фінансування роботи кабінету здійснюється за рахунок зведеного кошторису закладу. У кабінеті працюють 2 лікарі, 2 медичні сестри та 1 патронажна медична сестра. Прийом молоді здійснюється протягом 12 годин на добу. За потребою пацієнтам надають допомогу штатний юрист диспансеру та дипломований психолог.

Обрана нами функціональна модель дерматовенерологічного кабінету «Клініки, дружньої до молоді» виявилась ефективною і отримала позитивну оцінку МОЗ України. Планується розширення обсягу спеціалізованої допомоги на базі кабінету з активною його інтеграцією у заходи протидії не лише ЗПСШ, а й ВІЛ/СНІДу.

В.М. Волкославська, О.Л. Гутнев

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Стан захворюваності на дерматози в Україні через 20 років після аварії на ЧАЕС

Вивчення статистичних даних щодо захворюваності на дерматози в Україні у період з 1976 по 2006 рік у цілому і окремо по дерматозах (піддерміти, дерматомикози, atopічний дерматит, контактні дерматити, псоріаз) засвідчило, що захворюваність збільшилася за основними видами інфекцій, мікозів, алергодерматозів у цілому по Україні та в окремих областях. Це збільшення ми пов'язуємо не тільки з наслідками техногенної катастрофи на ЧАЕС, а й з викидом в атмосферу забруднюючих речовин. Відмічено зростання захворюваності на хвороби шкіри та підшкірної клітковини з 1988 по 2006 рік на 9,5 %. Значно зросла захворюваність на псоріаз — на 17,5 % порівняно з 1993 р., на контактні дерматити — на 53,8 %. Захворюваність на дерматомикози збільшилася в 4 рази порівняно з 1985 р., на коросту — на 57,7 %, на atopічний дерматит — на 10 %. Вивчення особливостей перебігу дерматозів у мешканців областей, які постраждали від аварії на ЧАЕС, та в осіб, котрі брали участь у ліквідації наслідків аварії, дало змогу встановити деякі закономірності: перебіг дерматозів є стійким, мають місце часті рецидиви, традиційне лікування є недостатньо ефективним. У більшості хворих виявлено супутню патологію органів травлення (хронічний гастрит, хронічний холеци-

тит), ураження нервової, серцево-судинної систем, що відбивається на перебігу дерматозів. У хворих на екзему були спочатку уражені відкриті ділянки тіла, обличчя, шия, кисті рук. У деяких хворих (ліквідатори аварії) має місце ураження долоней та підшовних поверхонь стоп. Часто екзема поєднується з кандидозом, поверхневою стрептодермією, стафілодермією, що свідчить про зниження імунітету. У той же час гнійничкові, дріжджеві ураження шкіри нерідко ускладнені екзематизацією. У хворих на екзему не відмічено залежності загострень захворювання від пори року. Більшість хворих на псоріаз мають поширену форму процесу: висип має вигляд великих зливних бляшок. У більшості хворих відмічено ураження шкіри на волосяній частині голови — дифузна гіперемія, інфільтрація, лущення, з поширенням на суміжні ділянки шкіри чола, потилиці. Перебіг процесу торпідний. У частини хворих на псоріаз після аварії на ЧАЕС частота виникнення рецидивів хвороби зросла. Розроблено методи терапії захворювань осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, що включають ентеросорбенти, гепатопротектори, засоби, що впливають на тканинний обмін, імуномодулятори, вітамінотерапію та рослинні препарати.

В.Н. Волкославская, А.Л. Гутнев

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

## К вопросу о диспансеризации больных дерматозами и терапии больных в период ремиссии заболевания

В соответствии с приказом МЗ Украины № 312 от 08.05.2009 г. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання» диспансерному наблюдению подлежат 22 заболевания, в том числе пузырчатка, склеродермия, красная волчанка, болезнь Дарье, ихтиозы, большая группа алергодерматозов, псориаз, микозы и др. В Украине в 2008 г. заболевания кожи были наиболее распространены в следующих областях: Ивано-Франковская — 6412,6 на 100 тыс. населения, г. Киев — 5880,3, Ровенская — 5798,1, Днепропетровская — 5707,9, Харьковская — 5696,9, Тернопольская — 5402,8, Львовская — 5404,0. Наиболее многочисленными являются группы больных псориазом, контактными дерматитами (в том числе, экземой) и атопическим дерматитом. Меньше больных ихтиозом, васкулитами, болезнями соединительной ткани, хроническими пиодермиями, хотя течение этих болезней весьма сложное и требует значительных усилий врача-дерматовенеролога по месту проживания больного. В ежегодно издаваемых Центром медицинской статистики МЗ Украины «Показниках лікувально-профілактичної допомоги хворим на шкірні і венеричні захворювання в Україні», данные о диспансерном наблюдении дерматологических больных не приводятся. Между тем, число больных, нуждающихся в длительном диспансерном наблюдении, весьма значительно. Так, в г. Харькове диспансерному

наблюдению подлежит около 6000 больных различными дерматозами.

Диспансеризация дерматологических больных должна включать ряд мероприятий: организация учета больных; тщательное обследование их дерматологом и в случае обнаружения связи между течением заболевания с сопутствующим заболеванием — обследование другими специалистами; систематическое наблюдение за состоянием больных с целью своевременного принятия соответствующих мер, предотвращающих рецидив; предоставление путевок в санатории и дома отдыха; желательное рациональное трудоустройство.

В межрецидивный период систематическое наблюдение требует от врача своевременного назначения препаратов, которые, не являясь основными лечебными средствами, повышают защитные силы организма. К ним относятся витаминные комплексы, рыбий жир, бета-каротин, пробиотики, периодически рекомендуется прием сорбентов. В реабилитационной терапии кожи могут использоваться такие щадящие кремы, как детский крем, «Ирикар», цинковая мазь, «Топикрем» в различных модификациях, в том числе восстанавливающие кремы для рук и ног; крем Cu + Zn («Урьяж»). Широко используют ванны с отварами шалфея, овса, с отрубями и другими растениями, масла жожоба, пассифлоры, виноградных косточек. Эффективность диспансеризации зависит в значительной мере от своевременности проведения больным лечебных и профилактических мероприятий.

С.В. Захаров, В.К. Захаров

Днепропетровская государственная медицинская академия

## Социальные и клинические особенности раннего скрытого сифилиса

Наблюдения, проведенные нами в период с 1980 по 2010 г. в клинике кожных и венерических болезней Днепропетровской государственной медицинской академии за 3125 пациентами с ранним скрытым сифилисом, позволили установить тенденцию к росту заболеваемости им как в общей структуре заболеваемости сифилисом, так и среди других форм скрыто протекающих инфекций. Наиболее существенное увеличение удельного веса больных ранним скрытым сифилисом установлено в период с 1996 по 2010 г.

Проведенные наблюдения выявили существенный рост доли раннего скрытого сифилиса в общей структуре заболеваемости сифилисом на протяжении последнего десятилетия (до 95 %). Получен-

ные нами результаты показали, что среди больных ранним скрытым сифилисом преобладали женщины, что, по-нашему мнению, является одной из особенностей современного течения сифилитической инфекции и неблагоприятным фактором, способствующим дальнейшему распространению инфекции. Об увеличении влияния урбанизации на эпидемиологию раннего скрытого сифилиса свидетельствует значительное увеличение (до 80 %) доли городских жителей в структуре заболеваемости. Средний возраст пациентов скрытым сифилисом составлял 30 лет. Согласно нашим наблюдениям, важным эпидемиологическим фактором является существенное увеличение в общей структуре забо-

леваемости за последние 30 лет количества больных, не достигших 20-летнего возраста.

Отмечено преобладание рабочих и служащих, за последние 10 лет значительно увеличилось количество больных, не занятых в сфере общественного труда, за счет учащейся молодежи, неработающих и безработных (рост в 5–6 раз), что имеет существенное влияние на распространение сифилитической инфекции.

Из сопутствующей патологии отмечено преобладание у пациентов с ранним скрытым сифилисом урогенитальных инфекций (у 59 % больных), причем за последние 10 лет количество больных с сопутствующими ИППП существенно возросло

(в 5,1 раза). У 34 % пациентов отмечено превалирование заболеваний пищеварительного канала.

Наиболее важными клинико-диагностическими критериями раннего скрытого сифилиса продолжают оставаться полилимфоаденопатия, наличие реакции обострения и данные конфронтации. При сравнительном изучении результатов серологической реакции (МР, РСК, РИФ, РИТ) было установлено, что за последние 10 лет удельный вес слабоположительных результатов и результатов РСК с низким титром значительно возрос, увеличилось количество слабоположительных результатов РИФ, отрицательных, сомнительных и слабоположительных результатов РИТ.

В.Є. Ткач, О.Д. Александрук, О.Я. Василюк, Л.Й. Котурбаш  
Івано-Франківський національний медичний університет

## Організація дерматологічної медичної допомоги людям похилого віку

**Ч**астка людей похилого віку в народонаселенні світу є досить великою. В Україні згідно з даними останнього перепису вона становить 21,2 %, в нашій області — 19,3 %. У цій віковій групі велика поширеність хвороб (1500). Поряд із іншими недугами ця категорія населення часто хворіє на дерматози (15–20 %). За частотою серед патологій шкіри переважають свербіж, доброякісні пухлини, алергодерматози, трофічні виразки, мікози. В бідних країнах і країнах з перехідною економікою, до яких належить Україна, ця верства населення є найменш соціально захищеною. Невеликі пенсії, дороговизна життя позбавляють можливості людину старшого віку одержати повноцінне лікування. Ось чому при реорганізації системи охорони здоров'я в Україні велику увагу слід приділити медичній допомозі пенсіонерам. Для

забезпечення належним лікуванням і профілактики дерматозів необхідно відкрити кабінети «геронтологічної дерматології», в стаціонарах — відповідні палати, підготувати дерматологів-геронтологів. В кошторисі лікувальних закладів передбачити окремою статтею фінансування цих послуг.

Основною формою допомоги є активний диспансерний нагляд, який можливий лише при збереженні системи диспансерів. Для повноцінного оздоровлення необхідний комплексний підхід: санація супутньої фонової патології, постійне спостереження дерматологом з участю терапевта-геронтолога, невропатолога, ендокринолога та ін., у разі пухлин шкіри — патогістолога. Такий підхід дозволить значно скоротити захворюваність на дерматози і подовжити життя людей похилого віку.

И.С. Фучижи, М.Н. Лебедюк, Л.И. Гамарник  
Одесский областной кожно-венерологический диспансер  
Одесский государственный медицинский университет

## Об особенностях эпидемического распространения ВИЧ-инфекции в Украине и некоторых задачах по ее стабилизации

**Р**аспространение ВИЧ-инфекции в Украине началось в начале 1980-х и характеризовалось рядом особенностей. До 1995 г. ВИЧ-инфекция распространялась в основном половым путем, интенсивность прироста ВИЧ-инфицированных была крайне низкой (20–25 случаев в год).

С 1995 по 2005 г. доминирующим был инъекционный путь передачи за счет распространения ВИЧ-инфекции среди наркоманов. С 2005 г. стала

увеличиваться доля полового пути передачи (с 33,4 % в 2005 г. до 44,5 % в 2010 г.) и значительно снижаться доля инъекционного (с 45,5 до 33,7 %).

Изменившийся характер эпидемической ситуации с ВИЧ-инфекцией требует внесения изменений в действующую нормативную базу и комплекс противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Считаем необходимым исключить из ст. 8 Закона Украины «О предотвращении заболевания

СПИДом и социальной защите населения» от 12.12.1991 г. право граждан на проведение анонимного обследования на ВИЧ-инфекцию с ужесточением требований к соблюдению конфиденциальности информации о ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом и обязательной постановке на учет выявленных ВИЧ-инфицированных, т. к. анонимность позволяет не соблюдать эти требования.

На современном этапе эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине значительно возросла роль женщин, занимающихся коммерческим сексом, в распространении этой инфекции. Их количество только в Одесской области, по оценкам неправительственных организаций, в летний период превышает 5 тыс. Данная проблема актуальна для большинства областей Украины, процесс имеет неконтролируемый характер. Выходом из ситуации является легализация проституции с откры-

тием публичных домов и активизация борьбы с нелегальной проституцией.

Требует совершенствования система учета ВИЧ-инфицированных путем создания единого реестра. Представляется необходимым вести учет по положительным результатам, полученным в лабораториях диагностики ВИЧ-инфекции.

Также требуют пересмотра нормативные требования к лабораториям по диагностике ВИЧ-инфекции, опасность заражения в которых явно преувеличена. Приведение данных требований в соответствие с действительностью позволит подключить лаборатории по ИФА-диагностике кожных диспансеров к системе диагностики ВИЧ-инфекции, расширить объем проводимых исследований.

Изложенное и ряд других предложений позволит стабилизировать эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Украине.

К.В. Коляденко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Історія Київської дерматологічної школи в дореволюційний період

У 1864 р. вперше в Російській імперії курс лекцій зі шкірних та сифілітичних хвороб почав читати Л.К. Горєцький на медичному факультеті університету св. Володимира в Києві. Вступна лекція мала назву «Введение в систематическое и клиническое учение о кожных болезнях». При Київському військовому шпиталі було створено клініку шкірних та сифілітичних хвороб. Як зазначалося у службовій записці Л.К. Горєцького: «...Честь имею донести факультету, что, получив назначение завести клиническим отделением для кожных болезней в Киевском военном госпитале, я буду излагать учения о болезнях наружных покровов в клинике. Раз в неделю я буду читать для студентов 9-го и 10-го семестров лекции 2 часа, и, кроме этого, я намерен держать дерматологическую клинику 2 раза в неделю каждый раз по часу для желающих изучать дерматологию, что необязательно...».

У перший рік існування клініки в ній лікувалися 205 хворих. Усі хворі були чоловічої статі віком від 15 до 65 років низьких військових чинів. У 1880 р. Л.К. Горєцький вийшов у відставку за станом здоров'я. Після його смерті в 1883 р. клініку очолив випускник медико-хірургічної академії М.І. Стуковенков. Одним з його учнів був П.В. Нікольський. У 1894 р. він захистив дисертацію на тему «Учение о pemphigus foliaceus», де вперше в світі описав прижиттєву діагностику листовидної пухирчатки. Сьогодні ім'я П.В. Нікольського згадується в усіх підручниках з дерматології.

У 1894 р. клініку очолив С.П. Томашевський, який заснував Київське сифілідологічне товариство і був одним із організаторів вищих жіночих курсів. Пізніше ці курси були реорганізовані в Київський жіночий медичний інститут. С.П. Томашевський був учителем М.А. Булгакова, випускника університету св. Володимира. За деякими даними, професор Томашевський став прототипом персонажу роману М.А. Булгакова «Собаче серце» — професора Преображенського.

Після смерті С.П. Томашевського завідувачем кафедри за конкурсом в 1917 р. було обрано В.І. Терєбинського. Під час роботи в Києві він активно працював над поліпшенням дерматологічної і сифілідологічної служби та викладав курс шкірних та сифілітичних хвороб на медичному факультеті університету св. Володимира. У своїй заяві на ім'я Ради медичного факультету від 4 вересня 1915 р. В.І. Терєбинський писав про доцільність викладання курсу шкірних та сифілітичних хвороб упродовж 2 років. Він вважав, що на 4-му курсі слід викладати систематичний курс, а на 5-му — клінічне вчення. У 1920 р. був змушений емігрувати спочатку до Белграда, потім до Парижа. В еміграції вийшла в світ його книга «Сифилис и борьба с ним». В.І. Терєбинський мріяв повернутися до Батьківщини, але не судилося. Він помер в Парижі в 1950 р. і був похований на російському емігрантському кладовищі.

## Дерматологія та дерматокосметологія

Г.Є. Асцатуров, Я.О. Зайченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

### Використання вузькоспектральної (311 нм) фототерапії при лікуванні псоріазу

Терапевтичні властивості ультрафіолетового опромінення давно і успішно використовують дерматологи при лікуванні різних дерматологічних станів. Останнім часом з фізіотерапевтичних методів лікування псоріазу переважно застосовують УФВ-терапію вузького спектра (з довжиною хвилі 311 нм) разом з ПУФА-терапією.

З метою вивчення ефективності вузькоспектральної УФВ-терапії нами було проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження і лікування 42 хворих (26 чоловіків і 16 жінок) з розповсюдженим бляшковим та краплеподібним псоріазом. Прогресуюча стадія мала місце у 13 хворих, стаціонарна — у 29. Вік хворих — від 22 до 54 років. Тривалість захворювання — від 3 міс до 27 років.

Пацієнти проходили процедури 3 рази на тиждень. Початкова доза становила 0,1–0,3 Дж/см<sup>2</sup> залежно від типу шкіри. На кожній наступній процедурі дозу підвищували на 0,05–0,1 Дж/см<sup>2</sup>. Оцінку ефективності лікування проводили за допомогою

індексу PASI, а також опитувальника Дерматологічного індексу якості життя. Загальна кількість процедур становила від 14 до 32 залежно від клінічної форми, стадії і розповсюдженості псоріатичного процесу.

Позитивний лікувальний ефект спостерігали в усіх пацієнтів. Клінічного одужання досягнуто у 32, значного поліпшення — у 8, поліпшення — у 2 хворих. З побічних ефектів у 4 хворих відмічено легку еритему, що не потребувала відміни процедури. Аналіз результатів дослідження свідчить про високу ефективність і безпечність цього методу фототерапії при лікуванні хворих з різними клінічними формами псоріазу. За ефективністю метод є порівнянним з такою ПУФА-терапією, але на відміну від неї не потребує використання фотосенсибілізаторів і не має властивих їм побічних ефектів, що дозволяє рекомендувати вузькоспектральну УФВ-терапію як один з основних методів патогенетичної терапії хворих на псоріаз.

Р.К. Кешилева

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы

### Патогенетическая значимость липидно-фосфолипидных нарушений у больных псориазом

Для установления роли нарушений липидного обмена в патогенезе псориаза необходимы углубленные исследования, в частности, изучение фракций липидов и фосфолипидов в различных биологических объектах (сыворотка крови, мембрана эритроцитов и тромбоцитов).

Изучение различных фракций липидов и фосфолипидов в сыворотке крови проведено у 62 больных псориазом (41 мужчины и 21 женщины) в возрасте от 20 до 50 лет и давностью заболевания от 5 мес до 10 лет.

Показатели различных фракций липидов (общие фосфолипиды, моноглицериды, холестерин, свободные жирные кислоты, диглицериды, триглицериды, метиловые эфиры жирных кислот, эфиры холестерина) и фосфолипидов (лизосфатидилхолин, фосфатидилсерин, лизосфатидилэтаноламин и др.) были изучены в сыворотке крови, на мембранах эритроцитов и тромбоцитов методом

проточной горизонтальной хроматографии в модификации А.В. Каргаполова (1981).

У больных с прогрессирующей стадией псориаза отмечено достоверное снижение уровня фосфолипидов, холестерина наряду с повышением содержания свободных жирных кислот, триглицеридов и эфиров холестерина, что указывает на качественные изменения спектра нейтральных липидов при данном дерматозе. Улучшение кожного процесса сопровождалось повышением уровня фосфолипидов в сыворотке крови и снижением содержания эфиров холестерина до значений контрольной группы.

В мембранах эритроцитов у больных с прогрессирующей стадией дерматоза наблюдалось достоверное снижение содержания фосфолипидов и холестерина наряду с повышением уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и эфиров холестерина. Улучшение псоріатического процесса сопровождалось повышением процентного содержания

фосфолипидов, а также снижением уровня триглицеридов и эфиров холестерина.

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

У больных псориазом в сыворотке крови и мембранах эритроцитов отмечается достоверное

повышение лизоформ фосфолипидов, таких как лизофосфатидилхолин, лизофосфатидилэтаноламин и др.

Полученные данные указывают на значительные нарушения липидно-фосфолипидных взаимоотношений в биологических объектах, включая кератиноциты, что обуславливает возможность развития гиперпролиферативного процесса, являющегося патогенетической основой изучаемого дерматоза.

Р.К. Кешилева

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы

## Характер эндогенной интоксикации у больных псориазом

Эндогенная интоксикация наблюдается при заболеваниях, при которых происходит повышенный распад тканей, усиливаются процессы катаболизма, недостаточно функционируют печень и почки, развиваются микроциркуляторные нарушения. Эндогенные токсины, образующиеся в клетках или являющиеся продуктами деструкции последних, оказывают повреждающее действие на различные клеточные структуры, влияют на их метаболизм, при этом характерным является дистанционное действие — одна из типичных особенностей патогенеза эндогенной интоксикации.

У больных псориазом выявляют различные метаболические нарушения (изменения микроциркуляции, иммунного и цитокинового статуса и др.), вследствие которых происходит накопление избыточного количества высокотоксических продуктов обмена и, следовательно, могут появляться признаки эндогенной интоксикации.

Целью настоящего исследования было изучение характера эндогенной интоксикации в зависимости от клинической формы псориаза.

Под наблюдением находилось 102 больных псориазом (мужчин — 72, женщин — 30) в возрасте от 20 до 55 лет и с давностью заболевания от 3 мес до 25 лет. Были диагностированы следующие формы

псориаза: обычная — у 47 (46,1 %) больных, эксудативная — у 16 (15,7 %), артропатическая — у 21 (20,6 %), эритродермическая — у 12 (11,8 %), пустулезная — у 6 (5,8 %) больных.

Для оценки эндогенной интоксикации были изучены такие параметры как сорбционная способность эритроцитов (Тогобаев А.А. и соавт., 1988) и уровень средних молекул (Габриэлян Н.И. и соавт., 1981).

Проведенные исследования показали, что у больных псориазом независимо от клинической формы дерматоза выявляются признаки эндогенной интоксикации, хотя при эритродермической и пустулезной формах изученные показатели эндогенной интоксикации были наиболее выраженными, что указывает, во-первых, на факт определенного воздействия эндотоксемии на развитие тяжелых форм псориаза, и, во-вторых, на необходимость назначения специальных детоксицирующих (в частности гепатотропных) препаратов, способных уменьшать степень интоксикации, что положительно сказывается на течение псориатического процесса.

Таким образом, выраженность эндогенной интоксикации имеет прямое отношение к клиническим вариантам течения псориатического процесса и требует обязательной детоксицирующей терапии.

Н.В. Мирхамидова, Н.К. Курбанова, С.А. Шураева, Л.Д. Ходжаева, Г.А. Нуриддинова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## Уровень показателей цитокинового статуса и синдром эндогенной интоксикации у больных псориазом

Псориаз является мультифакторным заболеванием, развивающимся на иммунной основе. В последнее время все больше исследователей говорят о псориазе не как об изолированном кожном заболевании, а как о системной «псориатической болезни» с доминирующими проявлениями иммун-

ных изменений генетической природы и частым вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата, а иногда и внутренних органов.

Более четверти века назад была признана ведущая роль иммунологических нарушений в патогенезе псориаза. Как установлено, одним из основ-

ных патогенетических звеньев при псориазе являются особенности функционирования иммунной системы больных, а именно доминирование цитокинового профиля Th<sub>1</sub>-типа. Предполагается, что активация Т-клеток является ключевым событием в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, кровеносными сосудами и кератиноцитами, приводящим к развитию клинических проявлений заболевания.

Целью нашего исследования было изучение уровня цитокинового статуса (ФНО-α, ИЛ-4) и синдрома эндогенной интоксикации у больных псориазом.

Исследование проведено у 40 больных псориазом в возрасте от 18 до 65 лет, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматологии и венерологии. Большинство пациентов были в возрасте от 28 до 55 лет. У большинства пациентов имела место прогрессирующая стадия среднетяжелого кожного процесса (индекс PASI > 20 баллов).

В крови у больных с псориазом до лечения выявлено достоверное увеличение уровня ФНО-α по сравнению с контрольной группой, этот показатель повышался с утяжелением кожного процесса ((14,1 ± 1,42) пг/мл — при вульгарной форме, (21,6 ± 1,82) пг/мл — при экссудативной против (4,0 ± 0,31) пг/мл в контрольной группе,  $p < 0,001$ ).

Уровень ИЛ-4 у больных псориазом был также достоверно повышен по сравнению с контрольной

группой и зависил от тяжести течения кожного процесса ((3,6 ± 0,42) пг/мл — при вульгарной форме, (4,8 ± 0,92) пг/мл — при экссудативной против (1,9 ± 0,28) пг/мл в контрольной группе,  $p < 0,001$ ).

Наиболее выраженные изменения показателей эндогенной интоксикации выявлены у пациентов, страдающих экссудативной формой дерматоза. Наиболее информативным и достоверным диагностическим критерием наличия эндогенной интоксикации при псориазе является показатель ССЭ, который при экссудативной форме составил (42,5 ± 1,34) %, при вульгарной — (36,7 ± 1,81) % по сравнению с (29,62 ± 1,69) % в контрольной группе,  $p < 0,001$ , что касается СМП, то он также был достоверно повышен: при экссудативной форме — (0,568 ± 0,001) ед. экс., при вульгарной — (0,458 ± 0,002) ед. экс. против (0,215 ± 0,003) ед. экс. в контрольной группе,  $p < 0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что пролиферация кератиноцитов, играющая ключевую роль в развитии псориаза, регулируется многими рецепторными системами для цитокинов, а также об эндогенной интоксикации у больных псориазом, что само по себе может приводить к выраженным нарушениям иммунного статуса. Это позволяет разрабатывать патогенетически обоснованные методы терапии с учетом коррекции цитокинового статуса и эндогенной интоксикации, влияющих как на клиническое течение процесса, так и на прогноз заболевания.

М.В. Нгема, Д.В. Прохоров, В.Н. Смолиенко

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

## Псориазная болезнь: клинический полиморфизм и дозозависимый эффект болезньюмодифицирующего препарата

Учение о псориазе имеет многовековую историю. За этот период многие концепции его этиологии и патогенеза дискутировались и анализировались, подкреплялись лабораторными и клиническими данными. Являясь системным патологическим процессом, псориаз характеризуется не только поражением кожи и опорно-двигательного аппарата, но и нарушениями функционального и морфологического характера со стороны других органов и систем. В связи с этим о псориазе говорят не как об изолированном кожном заболевании, а как о системной (псориазной) болезни с доминирующими проявлениями на коже.

Согласно современным представлениям псориаз представляет собой генетически обусловленный хронический дерматоз, в основе которого лежат гиперпролиферация и нарушение дифференцировки эпидермальных кератиноцитов, изменение иммунного гемостаза кожи с образованием различных, в

основном иммунозависимых цитокинов и медиаторов, усиливающих пролиферацию неполноценных кератиноцитов, а также индуцирующих воспалительную реакцию в дерме. Все эти процессы, как правило, провоцируются различными экзогенными и эндогенными факторами.

Как известно, метотрексат (МТ) для лечения псориаза впервые был применен в 1951 г. и с того времени не потерял своей значимости. Этот препарат отличается наиболее выгодное соотношение эффективности и переносимости по сравнению с другими цитотоксическими лекарственными средствами. МТ обладает патогенетическим действием и рассматривается как один из наиболее мощных и эффективных препаратов, используемых для лечения широкого круга иммуновоспаленных заболеваний человека. Препарат уменьшает синтез ДНК и, таким образом, ингибирует митоз и пролиферацию тех клеток, которые быстро делятся. Он влия-

ет на иммунную систему, уменьшая активность лимфоцитов и моноцитов, продукцию цитокинов и функцию нейтрофилов.

Под нашим наблюдением находилось 25 больных псориазической болезнью, получавших МТ в дозе 7,5 мг в неделю. Стабилизация псориазического процесса отмечена у 21 больного. Индекс PASI резко снизился и составил  $(12,1 \pm 0,6)$  балла. Все больные с артропатией перешли в стационарную стадию. Активность псориазического артрита стихла, уменьшились отечность, болевой синдром, что подтверждено лабораторными показателями со

снижением СОЭ и уровня СРБ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности интенсивной терапии псориазической болезни МТ в дозе 7,5 мг/неделю.

Таким образом, терапия МТ обладает значительным положительным потенциалом и способствует снижению клинических и лабораторных показателей активности воспалительного процесса, а также разрешению изменений в суставах, ее использование приводит к обратному развитию экстраартикулярной симптоматики и кожных проявлений псориаза, модифицирует течение дерматоза.

О.Д. Пурышкина, Д.Я. Головченко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Сочетание псориаза с кератоакантомой

**П**сориаз — заболевание мультифакторной природы, при котором отмечается гиперпролиферация эпидермальных клеток с нарушением кератинизации (Е. Жаворонкова и др., 2008). Выраженные пролиферативные процессы в коже присущи и другим заболеваниям, в частности новообразованиям, однако сочетание их с псориазом встречается чрезвычайно редко. В этой связи представляет интерес наблюдаемое нами при диссеминированном псориазе развитие кератоакантомы.

Больная Г., 69 лет, госпитализирована в мае 2010 г. в кожное отделение Александровской больницы г. Киева по направлению дерматолога с диагнозом: Псориаз диссеминированный, прогрессирующая стадия, каплевидно-бляшечная форма.

Заболела впервые в сентябре 2009 г., когда заметила высыпания на коже туловища. Постепенно количество элементов и их размер увеличивались. Субъективно отмечался умеренный зуд.

Приблизительно через 4 мес от начала заболевания на коже правого предплечья появилось округлое образование, по поводу которого консультирована онкологом, и был диагностирован *Ca cutaneus*. При гистологическом исследовании *Ca* не был подтвержден, и больная была направлена в кожную клинику для лечения псориаза.

В анамнезе: в 1988 г. — холецистэктомия, псориаз у матери.

При осмотре: на коже туловища, рук, ног, волосяной части головы диссеминированно располагались множественные каплевидные папулы розово-красного цвета, покрытые серебристыми че-

шуйками преимущественно в центральной части, а также бляшки величиной с пятикопеечную монету плотной консистенции.

На коже нижней трети правого предплечья наблюдалось резко ограниченное округлое плотное опухолевидное образование диаметром 1 см розового цвета, выступающее над поверхностью кожи до 0,6 см. В центральной его части имелось кратеровидное углубление, слегка эрозированное и заполненное роговыми массами. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, субъективные ощущения отсутствовали. На основании клинической картины был поставлен диагноз: кератоакантома.

Больная получала лечение по поводу псориаза: «Реамбирин» по 100 мл внутривенно капельно № 5, «Эссенциале» по 5 мл внутривенно № 5, «Телфаст» — 1 таблетка в день, витамин В<sub>12</sub> по 500 мкг внутримышечно через день № 10, «Нотту» — по 2 капли 3 раза в день, наружно была назначена 2 % салициловая мазь. В результате проведенного лечения наблюдали выраженное клиническое улучшение. Размеры кератоакантомы в течение двух недель заметно уменьшилась — до 3 мм в диаметре, а через 1,5–2 мес она исчезла, остался участок рубцовой атрофии.

Таким образом, клинические особенности, течение и исход кератоакантомы при псориазе не отличаются от таких типичной кератоакантомы.

Дифференцировать кератоакантому следует со спиналиомой, контагиозным моллюском, базалиомой, пиогенной гранулемой.



Таким образом, выявлено, что под влиянием прооксидантной системы происходит достоверное увеличение сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов больных псориазом и тех условно здоровых доноров, у которых этот показатель до инкубации с прооксидантами был выше, чем у остальных доноров. Полученные данные свидетельствуют о том, что степень изменений сорбционной емкости эритроцитов под влиянием прооксидантной системы в значительной степени определяется исходным ее уровнем. Можно предположить, что усиление окислительных процессов, которое наблюдается при псориазе, вносит определенный вклад в изменение поверхностных свойств эритроцитов. Наблюдаемое изменение сорбционной емкости клеток крови у больных псориазом после воздействия пероксидантами, вероятно, характеризует изменение чувствительности клеток крови к альциановому син-

му и свидетельствует о том, что модифицирующее действие системы аскорбат/ $\text{FeSO}_4$  распространяется на участки связывания этого красителя.

Вероятно, в увеличении сорбции красителя клетками крови важную роль играет иницированная под воздействием прооксидантов липидная перексидация. Изменение характера белок-липидных взаимодействий вследствие окислительных процессов в биомембранах приводит к конформационным перестройкам связывающих краситель рецепторов, результатом чего является наблюдаемое изменение средства клеток к данному красителю.

Таким образом, было установлено различное влияние системы аскорбат/ $\text{FeSO}_4$  на сорбционную емкость гликокаликса эритроцитов в норме и при псориазе, что может отражать возможную модификацию функциональной активности мембранных белков, в частности рецепторов.

В.П. Федотов, А.Д. Дюдюк

Днепропетровская государственная медицинская академия

## Эффективность препарата «Панавир» в терапии больных псориазом

**Цель работы:** изучить эффективность препарата «Панавир» — противовирусного и иммуномодулирующего средства в терапии больных распространенным псориазом (6 пациентов) и псориазической эритродермией (3). Возраст больных — от 35 до 62 лет, из них 5 женщин и 4 мужчин. Длительность заболевания — от 2 до 18 лет. У всех больных в анамнезе респираторно-вирусная инфекция и высыпание простого герпеса различной локализации. ПИФ положительная на герпес-вирус у 8 из 9 пациентов, ПЦР выявили ВПГ 6 типа у 3 больных, ВПГ 8 типа — у 3, ВПГ 6 и 8 типа одновременно у 3 больных псориазической эритродермией.

«Панавир» представляет собой высокомолекулярный растительный биологически-активный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов и состоящий из глюкозы (38,5%), галактозы (14,5%), рамнозы (9,0%), маннозы (2,5%), ксилозы (1,5%), уроновых кислот (3,5%). «Панавир» вводили внутривенно в терапевтической дозе 200 мкг (5 мл) пятикратно с интервалом в 48 ч. При необходимости через 10 дней проводили повторный курс лечения. Местно на очаги герпеса использовали «Панавир инлайт» и крем «Панавир». Тяжесть проявления псориаза в среднем составила по PASI ( $6,4 \pm 3,4$ ) балла.

Инъекции «Панавира» больные переносили хорошо, побочных явлений не зарегистрировано. После 1–2 инъекций «Панавира» отмечено побледнение очагов, уменьшение шелушения. Значимый регресс наступал после 4–5-й инфузии, однако инфильтрация регрессировала постепенно даже после

лечения. После лечения у 4 из 6 больных распространенным псориазом и у 2 из 3 с псориазической эритродермией наблюдали регресс клинических проявлений, а у остальных больных — значительное улучшение. У больных распространенным псориазом индекс PASI снизился с ( $21,6 \pm 2,1$ ) до ( $3,9 \pm 0,04$ ) балла, с эритродермией — с ( $42,4 \pm 3,8$ ) до ( $16,2 \pm 1,8$ ) балла. При повторных исследованиях ПИФ и ПЦР вирусы не обнаружены ни у одного больного. При наблюдении за больными в течение 0,5–1 года рецидивы зарегистрированы у 2 из 9 пациентов.

При изучении иммунного статуса до лечения отмечено статистически значимое увеличение уровня  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD8}^+$  при снижении IgE в сыворотке крови и величины коэффициента  $\text{CD4}/\text{CD8}$ , особенно у больных эритродермией. После лечения статистически достоверно снизился уровень  $\text{CD16}^+$  у больных распространенным псориазом, а  $\text{CD8}^+$  — у больных псориазической эритродермией. Коэффициент  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  существенно снизился после лечения у больных распространенным псориазом. Остальные показатели не изменялись, а уровни  $\text{CD3}^+$  и  $\text{CD4}^+$  были стойко повышенными. Уровень IgE также оставался повышенным после лечения, особенно у больных распространенным псориазом. Содержание ФНО- $\alpha$  до начала лечения достоверно был повышен у больных распространенным псориазом. ИФН- $\gamma$  до начала лечения практически не определялся, а после лечения его уровень увеличивался у больных распространенным псориазом. Содержание ИФН- $\gamma$  в сыворотке достоверно не изменялось после лечения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата «Панавир», что позволило достичь клинической ремиссии у 7 из 9 больных, а при наблюдении в те-

чение 0,5—1 года после окончания лечения рецидивов у большинства больных не было. В процессе лечения отсутствовали побочные явления, отмечена хорошая переносимость «Панавира».

В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн, В.В. Горбунцов, А.В. Волинец  
Днепропетровская государственная медицинская академия

## Новый подход к диагностике и терапии микозов как осложняющего фактора при некоторых дерматозах

Учитывая значительную пораженность населения грибами и возможное их влияние на развитие и течение дерматозов, мы изучили 442 больных розацеа (Р), угревой болезнью (УБ) и красным плоским лишаем (КПЛ). У 124 больных Р в сочетании с малассезиозом кожи (МК) отсутствовала эритематозно-телеангиэктатическая стадия, отмечалось наличие офтальморозацеа, комедонов, рецидивирующее и прогрессирующее течение, резистентность к терапии. У них отмечено увеличение уровня  $CD4^+ CD22^+$ , снижение содержания  $CD8^+$ , увеличение коэффициента  $CD4^+/CD8^+$ , угнетение фагоцитоза. МК лечили «Фунитом» (Nobel) (по 100 мг дважды в сутки в течение 30 дней, наружно применяли пасту «Сульсена» 1—2 %. Также назначали антигистаминные, кортикостероидные и нестероидные противовоспалительные препараты — «Глицерам», «Протефлазид». Выраженный терапевтический эффект отмечен на 18—20-й день лечения, увеличена длительность ремиссии до 9 мес.

У 238 больных УБ выявили МК, диагностированный по предложенной нами методике. Грибы способствуют развитию гиперкератоза, кероза с появлением комедонов, появлению белых пятен, нарушают пролиферацию и дифференцировку клеток эпидермиса. Наличие кист и появление осложнений связано с развитием микст-инфекций (В-акне, стафилококк, стрептококк, *Candida* и др.). Мы рекомендовали применение «Фунита», который обладает широким спектром действия, в виде

пульс-терапии в зависимости от тяжести кожного процесса (1—3 цикла). При осложненном течении кожного процесса рекомендовали прием доксициклина, глюкокортикоидов, иммуномодуляторов. Одновременно назначали витамины; наружно — пасту «Сульсена». Значительное улучшение отмечено у большинства больных к 30—40-му дню лечения. Ремиссия длилась 9—24 мес.

У 80 больных КПЛ выявлены одновременно кандидоз, микоз стоп, онихомироз, МК, что способствовало диссеминации КПЛ, развитию атипичных поражений, вовлечению слизистых оболочек, частому рецидивированию с прогрессирующим течением. Отмечено угнетение фагоцитоза, снижение уровня  $CD3^+$ , Т-хелперов на фоне увеличения содержания цитотоксических Т-лимфоцитов,  $CD95^+$ , апоптоз, снижение уровня активированных Т-клеток, имеющих фенотип.

Больным МК и кандидозом рекомендовали использовать «Фунит» по 0,1 г дважды в сутки в течение 30 дней. Больным онихомирозом и микозом стоп назначали «Миколин» (Nobel) по 1 таблетке в сутки на протяжении 1—3 мес. При распространенных и осложненных формах комбинировали терапию «Микофином» и «Фунитом». Также назначали седативные, антигистаминные кортикостероидные препараты, «Делагил». Хороший клинический эффект отмечен в среднем на 18—25-й день лечения с благоприятными сдвигами в иммунном статусе, удлинением периода ремиссии, сокращением числа рецидивов.

А.Д. Ходжаева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## К вопросу лечения больных красным плоским лишаем

Красный плоский лишай (КПЛ) является хронически-рецидивирующим заболеванием, на долю которого в общей структуре дерматозов приходится 0,8—2,4 %. Наиболее подтвержденной считается аутоиммунная теория КПЛ, в которой важную роль отводят цитотоксическим реакциям, происходящим в базальном слое эпидермиса.

Усиливать иммунный дисбаланс при КПЛ могут генетическая предрасположенность, стресс, психоэмоциональные воздействия, лекарственные препараты, различные химические и физические факторы.

В патогенезе КПЛ важное значение имеют сложные иммунологические сдвиги, увеличение

количества Т-хелперов/индукторов в очаге, поэтому использование в лечении препаратов с иммуномодулирующим действием является вполне оправданным.

Целью настоящего исследования была оценка терапевтической эффективности иммуномодулирующего препарата («Глутоксим») при лечении больных КПЛ.

Под наблюдением находилось 108 больных КПЛ (мужчин — 43, женщин — 65) в возрасте от 18 до 66 лет с давностью заболевания от 3 мес до 20 лет. На основании клинических проявлений были выделены следующие формы КПЛ: классическая — у 72 (66,7 %) больных, атипичная — у 36 (33,3 %), в том числе гипертрофическая (веррукозная) разновидность — у 15 (41,7 %), пемфигоидная — у 6 (16,7 %), атрофическая — у 7 (19,4 %), кольцевидная — у 8 (22,2 %) больных.

При всех формах КПЛ выявлены значительные изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также отдельных провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ ), наиболее выраженные при атипичных формах дерматоза.

Для изучения терапевтической эффективности препарата «Глутоксим» больные КПЛ были распре-

делены на две сопоставимые по соотношению полов, возрасту, давности заболевания и клиническим формам группы: I группа (62 больных) получала традиционное лечение (седативные, антигистаминные препараты, гепатопротекторы и наружные гормональные средства), II (46 больных) — наряду с традиционным лечением препарат «Глутоксим» в виде 1 % раствора по 1 мл в/м (на курс — 10 инъекций).

Результаты лечения оценивали в среднем через 30–40 дней после начала терапии. Терапевтический эффект был достигнут у 62,9 % больных I группы и у 84,8 % — II, что является убедительным доказательством целесообразности применения иммуномодулирующего препарата «Глутоксим» в комплексном лечении больных КПЛ. Изучение в динамике показателей иммунного статуса, включая отдельные цитокины, подтвердило иммуномодулирующее влияние препарата «Глутоксим» при рассматриваемом дерматозе.

До настоящего времени вопросы этиопатогенеза и лечения КПЛ находятся в центре внимания дерматологов. Основным направлением терапевтической коррекции является воздействие на иммунологический статус и нормализация уровня цитокинов, играющих важную роль в патогенезе заболевания.

Д.С. Джалилов, Т.П. Рахматов, Б.А. Исабаев, З.М. Сулакадзе

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## Показатели цитокинового статуса у больных с ладонно-подошвенной кератодермией

Особое место среди дерматозов, сопровождающихся нарушением процесса ороговения, занимают ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК). Актуальность изучения ЛПК обусловлена недостаточной изученностью этиологических и патогенетических механизмов, отсутствием высокоэффективных методов лечения. По нашему мнению, изучение различных аспектов сложного и многокомпонентного патогенеза ЛПК способствует разработке патогенетически обоснованного подхода к лечению данной патологии. В развитии заболевания большое внимание уделяется изменениям иммунного статуса, причем особая роль при этом отводится цитокиновой системе, функционирование которой определяет направленность иммунного ответа.

Причиной нарушения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов могут быть непосредственное действие продуктов, секретированных мигрировавшими в эпидермис лейкоцитами, и опосредованное влияние, вызывающее продукцию клетками кожи собственных цитокинов и факторов роста.

Клинические вариации ЛПК, выраженность гиперпролиферативного процесса могут быть обусловлены различными цитокинами.

Целью исследования было изучение уровня показателей цитокинового статуса (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4) у больных с различными формами ЛПК.

Было обследовано 23 больных с различными вариантами проявления ЛПК в возрасте от 3 до 60 лет: наследственными — кератодермия Унны-Тоста, кератодермия Меледа, ненаследственными — кератодермия Бенъе, климактерическая кератодермия.

В крови больных с ЛПК до лечения отмечено достоверное увеличение уровня ФНО- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой ( $(86,7 \pm 11,4)$  и  $(4,0 \pm 0,31)$  пг/мл соответственно,  $p > 0,001$ ). Гиперпролиферация кератиноцитов при кератодермиях обусловлена повышенной продукцией ФНО- $\alpha$ .

Уровень ИЛ-4 у больных ЛПК был достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $(1,65 \pm 0,17)$  против  $(1,9 \pm 0,28)$  пг/мл).

Полученные данные свидетельствуют о том, что пролиферация кератиноцитов, играющая ключевую роль в развитии ЛПК, регулируется многими рецепторными системами для цитокинов. Это обуславливает необходимость использования иммунологических препаратов, которые непосредственно влияют на эти системы.

Д.С. Джалилов, Т.П. Рахматов, Б.А. Исабаев, З.М. Сулакадзе  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## Использование «Глутоксима» в терапии ладонно-подошвенной кератодермии

Важное место среди наследственных заболеваний кожи занимают ладонно-подошвенные кератодермии, которые характеризуются нарушением процессов ороговения. Как полагают, функции эпидермальных кератиноцитов регулируются за счет клеточной пролиферации и апоптоза, приводящих к структурному гомеостазу. В патогенезе заболевания ведущую роль играет наследственно обусловленное нарушение процессов клеточного обновления, что приводит к гиперпролиферации кератиноцитов с последующим нарушением их дифференцировки на фоне снижения апоптической активности клеток эпидермиса.

Схожесть клинической картины с такой при других заболеваниях, которые сопровождаются поражением ладоней и подошв, вызывает определенные трудности в диагностике дерматоза. Диагностика кератодермии основывается на особенностях клиники и симптомах сопутствующих заболеваний.

Большой интерес представляет использование в патогенетической терапии препарата «Глутоксим». Это представитель нового класса лекарственных препаратов — тиопоэтинов. «Глутоксим» является синтетическим аналогом природного гексапептида — окисленного глутатиона (GSSG) и проявляет присущие GSSG биохимические свойства. Он обладает иммуномодулирующим и цитопротекторным свойствами, оказывая дифференцированное воздействие на нормальные (стимуляция пролиферации и дифференцировки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки.

Целью нашего исследования была оценка целесообразности включения «Глутоксима» в комплексную терапию ладонно-подошвенной кератодермии.

Лечение проведено 20 больным с различными формами кератодермий. Препарат применяли внутримышечно в суточной дозе 10 мг в течение 20 дней. В результате лечения у всех больных наблюдали уменьшение субъективных ощущений, шелушения в очагах поражения и уплощение элементов.

По результатам анализа иммунограмм (до и после лечения) основную группу больных разделили на подгруппы, т.к. наблюдался достаточно большой разброс данных по каждому из показателей, поэтому статистически эти результаты были недостоверны. У одних больных уровень CD4<sup>+</sup> был изначально снижен и после проведенного лечения «Глутоксимом» повысился, в другой подгруппе — нормализовался, однако это не сказалось на характере течения заболевания и, по-видимому, было обусловлено генетическими особенностями пациентов.

Результаты сравнения эффективности лечения ладонно-подошвенной кератодермии препаратом «Глутоксим» в комплексе с базовой терапией и применения только базовой терапии свидетельствуют о потенцирующем влиянии «Глутоксима» на эффективность базовой терапии.

Таким образом, препарат «Глутоксим» совместим с основной терапией, повышает ее эффективность, что проявляется улучшением качества жизни пациентов, сокращением сроков лечения, уменьшением площади высыпаний, более быстрой регрессией симптомов. Фармакологическая активность препарата «Глутоксим» обусловлена его способностью устранять дисбаланс регуляторного воздействия цитокинов на иммунциты и кератиноциты, что проявляется нормализацией иммунологических показателей.

Д.С. Джалилов, Б.А. Исабаев, Т.П. Рахматов, М.Р. Махсудов  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## Значение эндогенной интоксикации у больных ладонно-подошвенной кератодермией

Одним из наследственных заболеваний кожи является ладонно-подошвенная кератодермия (ЛПК). Это группа дерматозов характеризуется нарушением процессов ороговения — избыточным рогообразованием преимущественно ладоней и подошв, что ведет к нарушению защитно-барьерной функции кожи и увеличению концентрации в циркулирующей крови токсических про-

дуктов обмена, что в свою очередь оказывает отрицательное влияние на клиническое течение и результаты лечения заболевания.

Известно, что при различных патологиях в организме происходит нарушение ряда биохимических процессов. Накопление недоокисленных продуктов обмена, различных токсических веществ экзо- и эндогенного происхождения может приводить к

интоксикации организма с последующим развитием эндотоксикоза. Такое состояние при кожных патологиях имеет важное значение, особенно при наследственных формах.

Изучение степени интоксикации организма является актуальным, так как это отягощает течение основного заболевания и способствует появлению резистентности к проводимой терапии. В настоящее время наиболее известными методами, позволяющими установить степень эндогенной интоксикации, являются определение уровня среднемолекулярных пептидов и сорбционной способности эритроцитов.

Нами обследовано 23 больных с различными вариантами проявления ЛПК в возрасте от 3 до 60 лет.

Показатели уровня среднемолекулярных пептидов и сорбционной способности эритроцитов были несколько повышены по сравнению с контрольной группой — соответственно ( $32,4 \pm 2,8$ ) и ( $29,62 \pm 1,69$ ) % ( $p < 0,05$ ) и ( $0,286 \pm 0,02$ ) и ( $0,215 \pm 0,003$ ) ед. экс. ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные подтвердили наличие эндогенной интоксикации у больных ЛПК, что само по себе может приводить к выраженным нарушениям иммунного статуса.

О наличии различных механизмов патогенеза кератодермий свидетельствует терапевтический эффект при использовании методов терапии, направленных на те или иные патологические процессы.

С.А. Бондарь, И.Н. Ляшенко, И.Л. Пархоменко, А.А. Налижитый,  
М.Р. Анфилова, Д.С. Полищук, С.В. Дмитренко, Е.С. Краснощёков  
Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

## Дифференциальная диагностика и методы комплексной терапии алергодерматозов

**А**ллергические дерматозы — большая группа заболеваний кожи, включающая аллергический контактный дерматит, различные виды экземы, атопический дерматит, крапивницу, аллергические васкулиты, лекарственные аллергические сыпи и ряд других более редко встречающихся дерматозов, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям (Р.М. Хаитов и соавт., 2002; П. Альгмаер, 2003; Э.Н. Солошенко, 2004; В.Г. Коляденко и соавт., 2006; Я.Ф. Кутасевич, 2006; R.S. Svetkovski et al., 2006; S.I. Keogh et al., 2006). Актуальной проблемой современной дерматологии является оптимизация лечения, диагностики и профилактики алергодерматозов.

Нами проведено обследование и лечение 123 больных алергодерматозами (61 больного экземой и 62 больных аллергическим дерматитом).

Острое течение экземы наблюдали у 24 больных, хроническое — у 37. Микробная экзема была диагностирована у 44 больных, истинная — у 17. Среди больных экземой преобладали мужчины (39). Возраст больных — от 17 до 78 лет, 38 были старше 50 лет. 39 больных имели площадь поражения до 30 %. Генетическая детерминированность процесса выявлена у 2 больных. Среди причин возникновения экземы преобладала травма (24,6 %), предшествующее заболеванию варикозное расширение вен (14,8 %), контакт с химическими веществами, лекарствами (11,5 %), у остальных больных причина возникновения заболевания неизвестна. Среди факторов, приводящих к обострению экземы, преобладал алиментарный фактор (11,8 %), предшествующий контакт с химическими веществами (5,2 %). У остальных больных факторы, при-

водящие к обострению, не установлены. У 30 % больных выявлена сопутствующая патология.

Среди больных аллергическим дерматитом (АД) преобладали женщины (37). 49 больных были моложе 50 лет. Преобладали пациенты с площадью поражения до 30 % (29). У одного больного была диагностирована эритродермия. Генетическая детерминированность выявлена у 1 больного. Среди причин возникновения АД преобладал предшествующий контакт с химическими веществами, лекарствами (66 %). У 11 % больных АД выявлена сопутствующая патология.

У больных экземой содержание гидроперексидов липидов было повышено по сравнению с контролем в 2 раза, малонового диальдегида — в 1,4 раза, активность супероксиддисмутазы снижена в 2,8 раза; у больных АД — в 1,4; 1,25; 1,6 раза соответственно. У больных экземой показатель активности миелопероксидазы в клетках крови был снижен в 1,3 раза по сравнению с контролем, сукцинатдегидрогеназы — в 1,3 раза, кислой фосфатазы — повышен в 1,2 раза, щелочной фосфатазы — в 1,9 раза; у больных АД — в 1,3; 1,3; 1,4; 1,7 раза соответственно.

Для повышения эффективности терапии алергодерматозов нами был разработан и внедрен комплексный метод лечения. Комплексная терапия экземы предусматривала прием препаратов «Алерон», «Лактофилтрум», «Неуробекс» в течение 14–21 дня. Больным АД назначали внутрь препараты «Алеро», «Кальцецин» («Кальцид») в течение 5–7 дней. Местно назначали кортикостероидные мази и кремы («Локоид», мометазон, «Триактан»), при мокнущих — примочки.

После проведенной комплексной терапии у больных АД отмечены снижение показателей ПОЛ, положительная динамика показателей цитохимической ферментативной активности, антиоксидантной защиты. Благодаря использованию разработанного нами метода комплексной терапии время пребывания пациентов в стационаре сократилось на  $(7,5 \pm 0,8)$  дня.

Разработанный нами метод комплексной терапии эффективен, доступен, прост, экономичен, не сопровождается осложнениями и может широко применяться в различных условиях практической дерматологии для повышения эффективности медико-социальной реабилитации больных с аллергодерматозами.

Є.І. Каданер

Дніпропетровська державна медична академія  
Багатопрофільний медико-діагностичний центр, Кривий Ріг

## Особливості тонуусу та реактивності вегетативної нервової системи хворих на екзему курців тютюну

**П**орушення реактивності вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих на екзему є однією з важливих ланок патогенезу, що впливає на її перебіг, клінічні вияви та обґрунтовує необхідність урахування їх при призначенні комплексної терапії. Куріння тютюну суттєво впливає на вегетативну іннервацію і, як свідчать результати проведених досліджень, є одним з факторів розвитку та рецидивів екземи.

Метою нашого дослідження було визначення особливостей реактивності та тонуусу ВНС за реакцією мікроциркуляторного русла у відповідь на механічне подразнення шкіри через реєстрацію дермографізму. Під спостереженням перебували 128 хворих на екзему курців тютюну (58 — на справжню та 70 — на мікробну), які склали основну групу; першу групу порівняння склали 122 хворих на екзему без звички тютюнокуріння, другу — 18 курців тютюну без виявів дерматозу; групу контролю — 10 здорових добровольців. Додатково до загальноприйнятих методів хворим проводили визначення дермографізму у місці уражень, на межі ділянок уражень одного дерматому та у віддалених від висипки ділянках шкіри, а також основних кількісних показників тютюнокуріння: тест Фагерстрему, розрахунок пачка-років, визначення індексу курця та концентрації котининів у сечі.

Порівняльний аналіз результатів дослідження показників дермографізму в місцях ураження і на неураженій шкірі показав, що у хворих на екзему курців тютюну на відміну від хворих на екзему групи порівняння спостерігали більшу частоту за початком вияву — відстроченого (24 хворих проти 8); за вираженістю — білого (85 проти 3); за розповсюдженістю — розповсюдженого дермографізму (59 проти 36); а також кількість випадків, при яких дермографізм був відсутній (15 проти 10 хворих), що було також характерним для курців тютюну без виявів дерматозу. Отримані дані свідчать про відстрочену реакцію мікроциркуляторного русла у відповідь на механічне подразнення з переважанням впливу симпатичного відділу ВНС хворих

курців на відміну від хворих на екзему, які не вживали тютюну і в яких дермографізм був раніший з переважанням впливу парасимпатичного відділу ВНС. Відсутність дермографізму може свідчити про більш глибокі порушення у периферичному відділі ВНС хворих курців на відміну від хворих, які не вживали тютюну. У хворих на екзему курців також були виявлені особливості дермографізму, не характерні для хворих на екзему, які не мали звички тютюнокуріння і для курців групи порівняння: більша частота за тривалістю застійного дермографізму, за вираженістю — геморагічного, за симетричністю — асиметричного (особливо при локалізації запального процесу на кисті з того боку, де хворий найчастіше тримає цигарку; серед хворих на екзему, які не курять, асиметрія судинної реакції спостерігалася винятково у хворих на мікробну форму дерматозу), за обмеженістю — розлитого дермографізму. Асиметричність виявів реакції, на нашу думку, пов'язана з екзогенною дією продуктів куріння у хворих курців, більша частота геморагічного дермографізму — із залученням стінок капілярів у запальну реакцію, збільшення тривалості реакції у відповідь на механічне подразнення — порушеннями іннервації судин та/або гуморально-метаболическими впливами. Як характерну особливість виявів реакції мікроциркуляторного русла у відповідь на механічне подразнення курців, хворих на мікробну екзему, також було визначено збільшення частоти за початком виявів — нормального дермографізму, за тривалістю — застійного, за симетричністю — асиметричного, за вираженістю — білого і геморагічного, за обмеженістю реакції — розлитого дермографізму.

Також звернули увагу на те, що прямо пропорційно збільшенню кількості пачка-років, величини індексу курця, балів за тестом Фагерстрема та концентрації котининів у сечі у хворих на екзему курців тютюну збільшувалося число випадків, коли дермографізм був відсутній або відстрочений, геморагічний, симетричний та розповсюджений. На нашу думку, це зумовлено винятково курінням

тютюну. Проведене дослідження також показало, що характер змін та показники реактивності мікроциркуляторного русла шкіри хворих на екзему, за результатами визначення дермографізму ураженої шкіри (особливо при обмежених формах дерматозу), у більшості випадків суттєво відрізнялися від показників ділянок неураженої шкіри на відстані від вогнищ уражень у цьому ж дерматомі та показників реактивності та тонуусу ВНС, визна-

чених за допомогою кардіоритмограми під час проведення ортокліностагічної проби. Остання особливість була характерною як для курців, так і для хворих на екзему без звички тютюнокуріння, проте у хворих на екзему курців вона мала місце значно частіше. Отримані дані пояснюємо ендогенним впливом тютюнокуріння, що необхідно враховувати при розробці методів терапії хворих на екзему курців тютюну.

М.І. Зуєва

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Поліморфізм G1258A гена SPINK-5 як генетичний фактор схильності до екземи

Роботу було присвячено вивченню G1258A поліморфізму гена SPINK-5 у хворих на екзему. Цей ген відіграє важливу роль у багатьох імунних процесах. Дослідження виконували методом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів, який передбачав такі етапи: виділення ДНК фенольним методом, ПЛР цільового фрагмента гена SPINK-5, проведення рестрикції з рестриктазою HphI та аналіз результатів. За даного поліморфізму визначаються такі генотипи: AA, AG, GG.

Поліморфізм гена SPINK-5 G1258A було вивчено у 65 хворих з екземою віком від 15 до 71 року (30 чоловіків та 25 жінок). Усі хворі перебували на лікуванні у відділенні дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України». Контрольну групу склали 76 практично здорових людей віком

від 18 до 78 років (37 чоловіків і 39 жінок). Використовували критерій Фішера для оцінки різниці між частками з нерівновеликих виборок.

Аналіз розподілу генотипів виявив більшу частоту генотипу AA у хворих щодо контрольної групи (відповідно  $(38,5 \pm 7,4)$  і  $(27,1 \pm 4,5)$  %,  $p < 0,01$ ) та генотипу AG у контрольній групі ( $(36,9 \pm 4,9)$  і  $(46,9 \pm 5,9)$  %,  $p < 0,05$ ). У хворих жінок не було виявлено відмінностей у частоті генотипів SPINK-5 порівняно з контролем. У чоловіків генотипи AA та GG достовірно переважали у хворих та в контрольній групі (відповідно  $(35,0 \pm 7,5)$  і  $(6,2 \pm 6)$  %,  $p < 0,01$  та  $(30,0 \pm 7,2)$  і  $(43,2 \pm 8,1)$  %,  $p < 0,05$ ).

Нами було зроблено припущення про наявність асоціації між поліморфізмом гена SPINK-5 (G1258A) та виникненням екземи.

Д.Я. Головченко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Новые средства местной терапии атопического дерматита

Атопический дерматит (АД) остается одной из актуальных проблем современной медицины. Он по-прежнему привлекает к себе внимание различных специалистов — дерматологов, педиатров, аллергологов, терапевтов, семейных врачей, иммунологов. Это обусловлено его распространенностью, недостаточной эффективностью применяемых методов лечения, сложностью определения мер профилактики, тенденцией к росту заболеваемости в последние годы. В настоящее время на долю этого дерматоза приходится более 20 % случаев дерматологической заболеваемости.

Патогенез АД сложный, комплексный. В его развитии играют роль различные факторы: генетический (болезнь развивается в результате генетической предрасположенности к атопии), иммунологический (дисфункция иммунной системы — Т-хелперов, повышенный уровень общих и специфических IgE в

сыворотке крови и др.), нарушение функционального состояния нервной системы; нарушение функции поджелудочной железы, тонкой кишки и др.; паразитарные инвазии, кишечный дисбактериоз и др.

Основной целью системной и местной терапии АД является:

- 1) устранение воспалительных поражений кожи и зуда;
- 2) улучшение микроциркуляции и обменных процессов в пораженной коже, нормализация ее влажности, жирности и других кожных функций;
- 3) лечение сопутствующих заболеваний, которые нередко осложняют течение АД;
- 4) предупреждение развития тяжелых форм.

Местная терапия имеет большое значение, т. к. повышает эффективность проводимого лечения, способствует регрессу высыпаний, уменьшает субъективные ощущения. Ее назначают в соответствии с

выраженностью воспалительных явлений в коже. Вещества, входящие в состав наружных средств, оказывают кератолитическое, кератопластическое действие, смягчают кожу. Широко используют топические кортикостероиды, мази, в состав которых входит сера, салициловая кислота и др.

Для профилактики обострений АД могут быть рекомендованы различные средства, прежде всего увлажняющие и смягчающие кожу, т. к. ее сухость сама по себе может способствовать развитию рецидива болезни. В этой связи необходимо обратить внимание врачей на «Эксициал М Липолосьон», производства фирмы «Шпиринг ЛТД» (Швейцария).

В состав этой галеновой системы входит мочевины (4 %), липиды и комплекс антисептических средств: триклозан и хлоргенсидин. Такой состав обеспечивает выраженное увлажняющее воздействие, поскольку ограничивает выделение жидкости из эпидермиса, восстанавливает водно-липидную мантию, а также оказывает бактерицидное, смягчающее и успокаивающее действие и способствует уменьшению шелушения кожи.

«Эксициал М Липолосьон» можно применять в комплексе лечения АД в сочетании с топическими кортикостероидами и в период ремиссий, что позволяет предупредить развитие рецидива заболевания.

П.В. Чернишов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Вікові особливості експресії хемокінового рецептора CCR4 на цитотоксичних Т-лімфоцитах у хворих на atopічний дерматит

Захворюваність на atopічний дерматит (АД) останніми десятиріччями неухильно зростає. Найвищий рівень захворюваності на АД спостерігається серед дитячого населення. У патогенезі АД значну роль відіграють імунологічні зміни, зокрема, переважає імунна відповідь Т-хелперів другого типу (Th<sub>2</sub>). Th<sub>2</sub>-тип імунної відповіді характеризується продукцією певних цитокінів, хемокінів та хемокінових рецепторів. Одним з відомих маркерів Th<sub>2</sub>-типу імунної відповіді є хемокіновий рецептор CCR4. Останні наукові роботи вказують на важливу роль цитотоксичних Т-лімфоцитів (Tc<sub>2</sub>) у патогенезі АД.

Перед початком лікування ми спостерігали 89 хворих на АД (28 дорослих та 61 дитину). Діагноз АД встановлювали за критеріями Ханіфіна і Райки. У всіх пацієнтів визначали рівень хемокінового рецептора CCR4 на цитотоксичних Т-лімфо-

цитах у периферичній крові за допомогою багатокольорової проточної цитометрії.

Рівні хемокінового рецептора CCR4 на цитотоксичних Т-лімфоцитах виявилися вірогідно вищими у дорослих хворих на АД, ніж у дітей з АД ( $p < 0,05$ ). Ця відмінність вказує на наявність більш потужного імунопатологічного процесу у дорослих хворих на АД. Відомо, що у більшості осіб, які у дитинстві мали вияви АД, з віком такі вияви зникають. Отже, ті провокуючі фактори, які спричиняють загострення АД у дітей, виявляються недостатньо потужними для того, щоб спровокувати рецидив цього дерматозу у більшості дорослих. Водночас у дорослих, які мають клінічні вияви АД та звертаються за дерматологічною допомогою, виявлено виражене переважає 2-го типу (Tc<sub>2</sub>) імунної відповіді, що зумовлює можливість рецидивування АД у таких пацієнтів.

І.Г. Цідило

Івано-Франківський національний медичний університет

## Використання засобів із догляду за шкірою у хворих на atopічний дерматит

Atopічний дерматит (АД) як один з найбільш поширених алергодерматозів залишається важливою медико-соціальною проблемою, значущість якої зумовлена неухильним ростом захворюваності, почастианням тяжких клінічних форм і випадків безперервно-рецидивуючого перебігу, збільшенням кількості хворих з погіршенням прогнозу та якості життя. Найчастішим симптомом АД є підвищена сухість шкіри (ксероз).

При цьому відбувається зміна рогового шару шкіри, що спричиняє проникнення ззовні мікроорганізмів, підвищує ризик сенсibiliзації і розвиток нових приступів захворювання. Дослідження, проведені останнім часом, наочно демонструють у пацієнтів з atopією специфічні аномалії рогового шару, які пов'язані з пошкодженням міжклітинного цементу і зміною ферментного складу клітин шкіри. Отримані дані обґрунтовують

необхідність використання пом'якшувальних засобів при АД.

Ми порівняли ефективність використання традиційної медикаментозної терапії та її поєднання із засобами по догляду за atopічною шкірою в лікуванні хворих на АД.

Під нашим спостереженням у Івано-Франківському ОКДВД перебувало дві групи хворих на АД. До першої групи хворих увійшло 15 пацієнтів (8 чоловіків і 7 жінок) віком від 1 до 25 років, які отримували традиційну медикаментозну терапію, до другої — 18 хворих (10 чоловіків і 8 жінок) віком від 1 до 25 років, яким, крім загальної терапії, призначали засіб по догляду за шкірою — пом'якшувальний крем «Тріксер»». Препарат «Тріксер» — це емульсія вода-в-олії з високим відсотковим вмістом термальної води «Авен» у поєднанні з трьома активними інгредієнтами рослинного походження: керамідами 3, лінолевою і ліноленою жирними кислотами, фітостеролами, а також глікоколем, який зменшує свер-

біж. Пом'якшувальний крем «Тріксер» наносили на шкіру вранці та ввечері.

Результати дослідження показали, що використання засобу «Тріксер» значно скоротило терміни лікування хворих (на 30 %), подовжило терміни ремісії — жоден з пацієнтів 2-ї групи не звернувся по допомогу в ОКДВД протягом 3 міс після проведеного курсу лікування, тоді як у 1-й групі 8 хворих звернулися повторно в ОКДВД із загостренням вже через 2 тиж, 11 — через 3 тиж після закінчення курсу лікування, решта пацієнтів протягом 3 міс після отриманого курсу традиційної терапії не звернулися по допомогу.

Таким чином, використання по догляду за atopічною шкірою пом'якшувального крему «Тріксер» дозволяє зменшити терміни лікування, подовжити ремісію і покращити психоемоційний стан пацієнтів, не спричиняючи звикання і побічних ефектів. Засіб є простим та доступним у використанні.

І.О. Буянова, Н.Г. Вірстюк, Л.О. Хімейчук  
Івано-Франківський національний медичний університет

## Вплив «Біфідумбактерину» на стан клітинного імунітету у хворих на рожеві вугрі

Актуальність проблеми пошуків нових схем лікування рожевих вугрів зумовлена зростанням захворюваності, зниженням якості життя пацієнтів і недостатньою ефективністю терапії.

Метою роботи було вивчення впливу пробіотиків у комплексній терапії хворих на рожеві вугрі на стан клітинного та гуморального імунітету.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 40 хворих на рожеві вугрі (12 чоловіків і 28 жінок) віком від 30 до 59 років. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб. Залежно від лікування всі хворі були розподілені на дві клінічні групи, рандомізовані за віком, співвідношенням статей, формою захворювання і поширеністю висипань. I групу склали 20 хворих, які отримували базову терапію, II — 20 хворих, яким додатково до базової терапії призначали пробіотик «Біфідумбактерин» у стандартній дозі впродовж місяця.

Поряд із загальноклінічними методами обстеження хворих, визначенням Demodex folliculorum, бактеріологічним дослідженням мікрофлори кишечника проводили оцінку імунного статусу шляхом вивчення основних показників лейкограми (загальна кількість лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів). Кількість загальних Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD-4), Т-супресорів (CD8), В-лімфоцитів (CD19) у периферичній крові визначали імунофлюоресцентним методом. Розраховували Т-хелперно-супресорний індекс (CD4/CD8).

Результати дослідження. До початку лікування у 33 (82,5 %) хворих на рожеві вугрі, переважно в папуло-пустульозній стадії, виявлено зменшення кількості CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів на 11,0 % ( $p < 0,05$ ), CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів — на 11,7 % ( $p < 0,05$ ) з тенденцією до збільшення рівня CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $p > 0,05$ ), що супроводжувалося зменшенням Т-хелперно-супресорного індексу ( $p < 0,05$ ) та кількості CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів на 23,9 % ( $p < 0,05$ ). Після курсу проведеної терапії у хворих II групи, поряд з позитивним клінічним ефектом (зникнення висипань на шкірі, поліпшення показників лейкограми і мікробіоценозу кишечника), відзначено позитивну динаміку показників клітинного імунітету зі збільшенням кількості CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- і CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ) та нормалізацією Т-хелперно-супресорного індексу, тоді як у хворих I групи спостерігали менш виражений клінічний ефект з відсутністю вірогідної позитивної динаміки показників клітинного імунітету ( $p > 0,05$ ).

Висновки. У більшості хворих на рожеві вугрі має місце імунодефіцитний стан зі зменшенням кількості CD3<sup>+</sup>- та CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і величини Т-хелперно-супресорного індексу і збільшенням рівня CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів. Застосування в комплексній терапії пробіотика «Біфідумбактерину» сприяло підвищенню клінічної ефективності лікування та позитивній динаміці показників клітинного імунітету.

В.Т. Горголь

Національний медичний університет імені А.А. Богомольца, Київ

## Діагностика демодікоза

Діагноз демодікоза встановлюють на основі даних анамнезу, лікарського огляду, а також результатів лабораторних досліджень.

Основним критерієм діагностики демодікоза є результат лабораторних досліджень, оскільки тільки він дає можливість виявити возбудителів захворювання — кліщів демоїцидів. При лицевій формі демодікоза лабораторну діагностику здійснюють шляхом мікроскопічного дослідження патологічних елементів шкіри обличчя: чешуек, корочок, гноя пустул, а також вмісту порожнин волоссяних фолікулів і сальних залоз шкіри обличчя. При очній формі демодікоза досліджують, як правило, вміст фолікулів вищипаних ресниць верхнього і нижнього повік, а при необхідності — вміст альвеолярної порожнини мейбомієвих залоз.

При лицевій формі демодікоза забор матеріалу здійснюють або шляхом соскоба поверхневих елементів шкіри, або шляхом відкриття або віддавлення вмісту її патологічних утворень за допомогою медичного інструментарію. Перед заборою матеріалу спеціалісти часто використовують прийоми попередньої підготовки ураженої шкіри, в частині наносять на її поверхню хімічні розчини, мінеральні масла і др. з метою мацерації поверхнього шару. Ми в своїй практиці використовуємо оригінальну мацерируючу суміш, що складається з рівних частин 25 % водного розчину молочної кислоти в глицерині, 5 % водного розчину салицилової кислоти, а також

20 % водного розчину димексиду, яку в невеликій кількості (1–2 краплі) наносимо на досліджувану уражену ділянку пацієнта на 5–7 хвилин. Ця мацерируюча суміш дозволяє здійснювати забор матеріалу відносно нешкідливим шляхом, а також отримувати його не тільки з поверхневих, але і з більш глибоких шарів шкіри, що сприяє підвищенню ефективності діагностики на 70 %.

Для діагностики очної форми демодікоза попередня обробка шкіри не потрібна. С цією метою проводиться вищипання ресниць як верхньої, так і нижньої повік за допомогою очного пинцета. В разі відсутності в шкірі повік пацієнта кліщів процедура для нього безболісна, оскільки ресниці виймаються легко.

Отриманий тим чи іншим способом матеріал монтується на предметне скло в вигляді тимчасових мікропрепаратів, які досліджують одразу після приготування. Приготування таких препаратів займає кілька хвилин. Патологічний матеріал (то як в натуральному стані, то як з додаванням різних мацерируючих і просвітлюючих речовин) поміщають на чисте предметне скло, накривають покривним стеклом і досліджують під мікроскопом.

Постійні мікропрепарати при діагностиці демодікоза використовують дуже рідко, оскільки в хімічних середовищах, використовуваних для їх приготування, кліщі сильно обесцвечуються, що ускладнює їх визначення.

Н.Ю. Сенишин, Л.О. Хімєйчук, І.О. Буянова

Івано-Франківський національний медичний університет

## Роль кліщів *Demodex folliculorum* у клінічному перебігу рожевих вугрів

Рожеві вугрі є однією з актуальних проблем сучасної дерматології. Незважаючи на те, що запропоновано велику кількість теорій щодо етіології розацеа, це захворювання можна віднести до дерматозів, етіологія яких на сьогодні лишається мало вивченою.

На сучасному етапі одним з можливих чинників розвитку розацеа розглядають кліща демодекса (*Demodex folliculorum longus* і *Demodex folliculorum brevis*), що потребує проведення протипаразитарної терапії в комплексному лікуванні рожевих вугрів.

Ми досліджували частоту виявлення кліщів *Demodex folliculorum* у 120 хворих на рожеві вугрі з різними клінічними формами віком від 30 до 59 ро-

ків (43 чоловіки та 77 жінок). Обстеження проводили в період загострення до лікування (1–2-й день перебування в стаціонарі або при амбулаторному спостереженні) та після завершення курсу лікування (на 21–22-й день). У більшості пацієнтів (80,83 %) незалежно від статі тривалість захворювання становила від 1 до 6 років. Значна частина (83 %) хворих проходили повторний курс лікування щодо загострення розацеа. При визначенні розширеного клінічного діагнозу у хворих на розацеа ми використовували класифікацію цього дерматозу, поширену в Європі та США. Еритематозно-телеангіектатичну стадію рожевих вугрів діагностовано в 17 пацієнтів (14,17 %), папуло-пустульозну — у 98 хво-

рих (81,67 %), а конглобатну — лише у 5 (4,16 %), причому як у чоловіків, так і у жінок домінувала папуло-пустульозна стадія захворювання. Вогнища ураження в обстежених хворих розташовувалися на обличчі. У більшості хворих вони локалізувалися на щоках (79,17 %), у 20,83 % — на чолі та у 27,50 % — на підборідді, лише у 6,67 % хворих на рожеві вугрі процес поширювався на повіки та ніс.

Мікроскопічне дослідження шкіри обличчя на наявність *Demodex folliculorum* проводили за методикою Дем'яновича. Матеріалом для мікроскопічного дослідження слугували лусочки шкіри, гній пустул, вміст вивідних проток сальних залоз з вогнищ ураження на шкірі обличчя. Частота виявлення *Demodex folliculorum* у пацієнтів з рожевими вуграми досить висока: у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією — у 10 осіб, що становить 58,82 % усіх пацієнтів з цією стадією, з папуло-пустульозною стадією — у 82 (83,67 %) та у

1 (20 %) хворого з конглобатною стадією захворювання. Найбільший відсоток знаходження кліща *Demodex* відмічено у пацієнтів з папуло-пустульозною стадією захворювання (83,67 %). Таким чином, виявлення залозниці у великої кількості пацієнтів (93 особи, що становить 77,5 % від усіх обстежених хворих) доводить, що кліщ *Demodex folliculorum* відіграє важливу роль у виникненні рожевих вугрів та спричиняє загострення запального процесу з пустулізацією, що вимагає застосування в лікуванні розацеа протипаразитарних засобів. Доцільно і правильно у пацієнтів з виявленим кліщем *Demodex folliculorum* при встановленні діагнозу зазначати: рожеві вугрі, ускладнені демодикозом. Це дасть змогу уникнути суперечок щодо того, який діагноз правильний: Рожеві вугрі чи Демодикоз, адже при проведенні диференційної діагностики цих нозологій відмінності між ними є досить умовними.

В.П. Федотов, В.В. Горбунцов, Т.М. Пряхина  
Днепропетровская государственная медицинская академия

## Комплексная терапия больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом

Угревая болезнь — это системное заболевание, которое характеризуется хроническим течением с поражением волосяных фолликулов и сальных желез. По данным большинства авторов, 80 % подростков в возрасте 15—18 лет страдают угревой болезнью. Распространенность и локализация в области лица приводит к формированию психоэмоциональных расстройств. Основными патогенетическими факторами развития угревой болезни являются фолликулярный гиперкератоз, нарушение процессов кератинизации, дисбаланс липидов, нарастание патогенности *P. acnes* и активности сальных желез, наследственная предрасположенность, нарушение циркуляции гормонов, экзогенные факторы (нарушение питания, прием медикаментов, контакт с внешними акнегенными факторами).

На протяжении ряда лет в клинике кожных и венерических заболеваний Днепропетровской государственной медицинской академии исследуют проблему лечения и профилактики малассезиоза кожи, которая имеет теснейшую и непосредственную связь с проблемой угревой болезни. В доступной литературе проблема взаимосвязи этих патологий либо совсем не рассматривается, либо приводятся неполные данные. Малассезиоз кожи — это заболевание кожи и ее придатков, которое вызывается дрожжеподобными липофильными грибами рода *Malassezia*. Эти грибы выживают в экстремальных условиях, они адаптированы к условиям гипоксии, переносят лиофилизацию, устойчивы к большинству антисептиков, липидозависимы,

имеют положительную уреазную и каталазную реакции. Грибы паразитируют в эпидермисе, устьях сально-волосяных фолликулов, продуцируют азелаиновую кислоту (нарушение пигментного обмена), индуцируют высокий уровень специфических IgE-антител, являются сильным активатором альтернативного пути комплемента. При паразитировании грибов отмечается резистентность к механизмам фагоцитарного киллинга макрофагами, нарушение пролиферации, дифференцирования эпителиоцитов, меланоцитов и др. Выявлена определенная взаимосвязь вида гриба и вызываемых им изменений. Часто у больных наблюдается ассоциация нескольких видов грибов *Malassezia*. Эпидемиология их недостаточно изучена, хотя, по данным некоторых авторов, пораженность ими населения составляет 90 %.

С целью диагностики мы в своей работе использовали результаты клинического осмотра, микроскопического исследования чешуек в неокрашенных препаратах, обработанных 10 % раствором КОН, микроскопию чешуек, гной с окраской метиленовой синью, чернилами Паркера, а также посев на стандартные среды (Сабуро), покрытые слоем оливкового масла. Под наблюдением находилось 218 больных акне — 118 женщин и 100 мужчин. Средний возраст женщин составил 21,4 года, мужчин — 19,3 года. Степень тяжести патологии определяли по 4-балльной шкале Американской академии дерматовенерологии: I степень (открытые и закрытые комедоны, единичные папулы) установ-

лена у 34 % больных, II (комедоны, папулезная сыпь, единичные пустулы) — у 48 %, III (обширная папуло-пустулезная сыпь до 3–5 узлов) — у 16 %, IV (узлы, абсцессы, обилие пустул) — у 2 %. У всех больных отмечены различные комбинации малассеиоза кожи: педикулез волосистой части головы, кероз Дарье, комедоны, гнойный фолликулит, разноцветный лишай, себорейный дерматит.

На наш взгляд, гиперкератозу в устьях фолликулов способствует размножение там грибов рода *Malassezia*, что приводит к развитию «кероза» (по Ж. Дарье), педикулеза и других проявлений патологии. Жизнедеятельность этих грибов также вызывает нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса. Можно предположить, что именно возникновение «кероза» и начальных проявлений фолликулярного гиперкератоза способствует развитию угревой болезни. Формирование черных комедонов, по нашему мнению, прежде всего обусловлено развитием колоний грибов рода *Malassezia* (а не попаданием грязи, как считали ранее), пигмент которых и обуславливает изменение окраски головки комедона с черного, коричневого до оранжевого и белого, как при росте культуры гриба на питательной среде. Появление белых пятен при разноцветном лишае связано с нарушением пигментообразования в пораженной коже, поскольку грибы вырабатывают азелаиновую кислоту, блокируя L-тирозидазу. Нагноение кист, появление осложнений и хроническое течение следует рассматривать как вариант хронической пиодермии с наличием микст-инфекции (*B. acne*, стафилококк, стрептококк, *Candida*, условно-патогенная флора).

Мы разработали оригинальную методику лечения больных угревой болезнью в сочетании с малассеиозом кожи. В диете исключали орехи, шоко-

лад, морепродукты, йодированную соль, бром. Основным препаратом были азоловые средства. Мы использовали отечественный препарат «Спорагал», основным компонентом которого является итраконазол. Он оказывает фунгицидное действие на *Malassezia*, дрожжеподобные грибы, а также на микробную флору и другие микроорганизмы, поскольку обладает широким спектром действия и абсолютно показан при данной патологии. Его назначали в виде пульс-терапии в зависимости от тяжести кожного процесса (1–3 цикла с интервалом в 2–3 нед). В особо тяжелых случаях (IV степень акне) в промежутках рекомендовали прием антибиотиков. При наличии аллергических реакций мы применяли короткие курсы глюкокортикоидов (до 0,5 мг/сут), а также «Нимесулид» по 1 таблетке в сутки. Рекомендовали инъекции 2,5 % раствора тиотриазолина внутримышечно, ежедневно № 10. Кроме того, назначали прием витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, «Аевита» и др. Наружная терапия заключалась в обработке кожи волосистой части головы, лица, шеи, верхних конечностей и туловища пастой «Сулсена» 1–2 % утром, которую удаляли вечером водой с мылом, в течение первой недели ежедневно, а затем через день, длительность лечения — 2–4 нед. Затем обрабатывали кожу «Скинореном», кремом «Ломексин». При акне-келоид назначали фузидин на димексиде, криотерапию, лазеротерапию, обкалывание «Лидазой». Широко использовали УФО кожи лица (эритемные дозы). Мы отдавали предпочтение обработке пастой «Сулсена» и кремом «Ломексин». Терапевтический эффект превышал таковой традиционных методов лечения на 30–40 %, продолжительность ремиссии составляла 6–8 мес. Значительно реже наблюдали рецидивы заболевания.

О.М. Шупенько

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Особенности патогенезу та клінічного перебігу вугрової хвороби у чоловіків

Вугрова хвороба є одним з найбільш розповсюджених дерматозів людини, який виявляють у 60–80 % осіб підліткового і юнацького віку та у більшості випадків поступово регресує у ранньому дорослому віці. Клінічні вияви вугрової хвороби спостерігають у 5 % жінок та у 3 % чоловіків раннього дорослого та дорослого віку. Перебіг захворювання у чоловіків характеризується більш тяжкою клінічною картиною.

Етіологія і патогенез вугрової хвороби є неповністю з'ясованими. В останні десятиліття більшість досліджень з проблем вугрової хвороби проведено із залученням осіб жіночої статі. Зокрема вивча-

лося питання щодо впливу порушень складу мікрофлори кишечника на клінічні вияви вугрової хвороби. Було доведено проникнення умовно-патогенної мікрофлори кишечника через гістогематичні бар'єри у кров'яне русло, що спричиняло формування і підтримання вторинних вогнищ інфекції в організмі. Часто джерелом підтримання клінічних виявів хронічних дерматозів є індигенні мікроорганізми кишечника. Встановлено, що його мікрофлора є певним бар'єром, який перешкоджає колонізації організму умовно-патогенними мікроорганізмами. Якісні та кількісні зміни мікрофлори супроводжуються створенням негативних мікро-

екологічних умов для клітин організму хазяїна, що призводить до посилення запальних та алергійних реакцій. У низці публікацій останніх років акцентовано увагу на суттєвому патогенетичному впливі дисбіотичних порушень у кишечнику на клінічний перебіг вугрової хвороби у жінок. Разом з тим, генетичні, анатомічні, фізіологічні, гормональні та інші відмінності організму жінок і чоловіків можуть впливати на певні патогенетичні ланки розвитку вугрової хвороби, а також на характер і тяжкість перебігу цього дерматозу в осіб різної статі. Потребує поглибленого дослідження питання щодо патогенетичного впливу дисбактеріозу кишечника, а також захворювань травного каналу та печінки на розвиток і характер перебігу вугрової хвороби у чоловіків різних вікових категорій.

Л.Я. Федорич

Українська військово-медична академія, Київ

## Імуномезотерапія

**М**езотерапія (МТ) — це метод внутрішньошкірного локорегіонарного або дистантного введення медикаментів у надмалих дозах з метою досягнення лікувального ефекту за рахунок дії ліків, що вводяться, та стимуляції біологічно активних точок і рефлексогенних зон шкіри. МТ є терапевтичною технікою загальної медицини, мета якої — максимально наблизити фармакотерапію до місця захворювання або болю, методикою інтрадермального введення біологічно активних препаратів шляхом мікроін'єкцій у ділянки проблемних зон шкіри. Вона має цілий низку переваг над іншими інвазивними методами введення ліків: фізіологічність, порівняно висока ефективність та тривалість збереження отриманих терапевтичних результатів.

МТ є новітнім перспективним напрямом терапевтичного впливу в сучасній дерматології. Необхідно розробити нові сучасні ефективні методи лікування дерматологічних захворювань з використанням техніки МТ для введення лікарських засобів. У комплексному лікуванні деяких захворювань, зокрема при вугровій хворобі та розацеа, на нашу думку, доцільно використовувати додаткове введення засобів стимуляції імунітету безпосередньо у вогнища ураження. Для цього ми пропонуємо використовувати новий селективний імуномодулятор поліоксидоній та/або його похідну — лонгідазу і застосовувати МТ як спосіб їхнього введення.

Препарат поліоксидоній має детоксикуючу, протизапальну та антиоксидантну дію. Лонгідаза,

Під нашим спостереженням перебувало 78 чоловіків віком від 18 до 53 років із середньою та тяжкою формами клінічного перебігу вугрової хвороби. У більшості обстежених чоловіків, хворих на вугрову хворобу, виявлено захворювання травного каналу та печінки, а також порушення видового та кількісного вмісту кишкової мікрофлори. Крім цього, згідно з попередніми результатами, у чоловіків, хворих на вугрову хворобу, встановлено наявність кореляційного взаємозв'язку між ступенем тяжкості дисбактеріозу кишечника та тяжкістю перебігу вугрової хвороби. Подальші, більш поглиблені, дослідження сприятимуть розширенню уявлень щодо патогенезу вугрової хвороби у чоловіків та розробці раціональних індивідуалізованих підходів до лікування цього захворювання.

крім того, завдяки вмісту лідази має також виразний протифіброзний ефект та стійкість до інгібіторів. Поліоксидоній і лонгідаза за рахунок вираженої стимуляції гуморального імунітету здатні послаблювати перебіг гострої фази запалення та підвищувати резистентність організму людини до інфекцій.

Оскільки у методики, що передбачає введення засобів стимуляції імунітету безпосередньо у вогнища ураження за допомогою техніки МТ, ще немає власної назви, ми запропонували для неї назву «імуномезотерапія» (ІМТ).

ІМТ поліоксидонієм проведено 28 хворим на розацеа, а лонгідазою — 34 хворим на вугрову хворобу. Було доведено значну стимуляцію місцевого імунітету шкіри при застосуванні цієї методики за результатами вивчення складу та кількості поверхневої і глибокої автомікрофлори шкіри до та після курсу ІМТ. Спостерігали значне зменшення виразності тяжких косметологічних ускладнень зазначених захворювань або відсутність їх.

Таким чином, імуномезотерапія — терапевтична техніка, що передбачає локорегіонарне внутрішньошкірне введення імуномодулюючих засобів безпосередньо у вогнища ураження шкіри за допомогою техніки папульної мезотерапії. При введенні за допомогою ІМТ селективних імуномодулюючих препаратів досягається значна стимуляція місцевого імунітету, що сприяє більш швидкому одужанню відповідних хворих та запобігає виникненню тяжких косметологічних ускладнень.

Я.Ф. Кутасевич, В.В. Савенкова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Метод вторинної профілактики у хворих на обмежену склеродермію

**П**роблема лікування хворих на обмежену склеродермію є складною і актуальною в сучасній дерматології. Це зумовлено збільшенням рівня захворюваності, тяжкістю патології, збільшенням випадків трансформації обмежених форм у системні, почастішанням і обтяженням рецидивів, ураженням осіб працездатного віку, а в деяких випадках — інвалідизацією хворих. Негативний патоморфоз перебігу захворювання пов'язують із патологічним впливом несприятливих чинників зовнішнього середовища і тривалим психоемоційним перевантаженням, що призводить до хронічної інтоксикації та зриву адаптаційних можливостей організму. Зміни, що спостерігаються в гомеостазі хворих на обмежену склеродермію, потребують медикаментозної корекції не тільки в період загострення захворювання, а й у міжрецидивний період.

Враховуючи особливості етіопатогенезу обмеженої склеродермії, нами було розроблено метод профілактики рецидивів, який застосовували через 3 міс після закінчення курсу терапії. Він включав додаткове використання на тлі традиційної протирецидивної терапії препарату «Актовегін», що впливає на гомеостаз за рахунок посилення енергетичного стану клітини, особливо в умовах гіпоксії та ішемії.

Хворим з легким і середнім за тяжкістю перебігом захворювання «Актовегін» призначали по

1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 днів, а у пацієнтів з тяжким перебігом — по 2 таблетки 3 рази на добу впродовж 20 днів, а потім по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 10 днів. Одночасно хворим з легким і середнім за тяжкістю перебігом захворювання призначали «Дуовіт» по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 20 днів, «Трентал» по 1 таблетці 3 рази на добу впродовж 20 днів, а при тяжкому перебігу — «Дуовіт» по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 30 днів, а «Трентал» по 1 таблетці 3 рази на добу впродовж 30 днів.

Крім того, пацієнтам призначали мазь «Траумель С», що поліпшує обмінні процеси і прискорює регенерацію ураженої шкіри, з додатковим введенням димексиду (30 %) два рази на добу протягом 1 міс при легкому і середньому перебігу захворювання та 1,5 місяця при тяжкому перебігу.

Установлено, що розроблений метод вторинної профілактики у хворих на обмежену склеродермію з додатковим використанням «Актовегіну» та мазі «Траумель С» з 30 % розчином димексиду на тлі традиційних заходів дозволяє зменшити ступінь тяжкості захворювання при загостренні, сприяє клінічній ремісії або подовжує її до  $(8,5 \pm 0,8)$  місяця, що у 1,5 разу довше порівняно з пацієнтами, які отримували лише традиційну профілактику рецидивів захворювання і у яких загострення спостерігали через  $(5,7 \pm 0,5)$  місяця.

К.В. Романенко

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

## Иммуногистохимические параллели между ограниченной склеродермией в стадии отека и склероатрофическим лихеном

**С**целью выявления иммуногистохимических особенностей состояния дермы и эпидермиса при ограниченной склеродермии в стадии отека и склеро-атрофическом лихене было проведено исследование следующих маркеров: CD3, CD8, CD20, CD79 $\alpha$ , CD68, CD1 $\alpha$ , CD34, CD105,  $\alpha$ SMA, виментин, eNOS, Ki67, коллаген IV, bcl2, каспаза 3. Установлено, что на стадии отека в периваскулярных инфильтратах, монуклеарных скоплениях вокруг придатков кожи преобладают незрелые формы В-лимфоцитов (20–40 %) и Т-лимфоциты (20–40 %), среди последних — Т-супрессоры. В инфильтратах присутствуют макрофаги (до 30 %). Активность eNOS в эндотелии сосудов повышена.

Синтез CD105 наблюдали в дермальных дендроцитах, иммунных клетках инфильтратов и единичных макрофагах. Среди иммунных клеток макрофаги составляли наибольшее число CD105<sup>+</sup>-клеток. Количество CD34<sup>+</sup>-дендроцитов было сниженным, а клеток Лангерганса (CD1 $\alpha$ <sup>+</sup>), виментин<sup>+</sup> и  $\alpha$ SMA<sup>+</sup> дендритических клеток увеличивалось. В участках вокруг придатков кожи изменения клеточного состава были более существенны. С участками иммунного воспаления связана повышенная пролиферативная и апоптотическая активность, а также активация антиапоптотических программ. Таким образом, стадия отека при ограниченной склеродермии обуславливает

как активные изменения со стороны иммунной системы, так и местные перестройки тканей кожи.

При склероатрофическом лихене преобладали инфильтраты, насыщенные макрофагами и Т-лимфоцитами, среди которых большую часть составляли Т-супрессоры. Таким образом, по иммунному статусу это состояние является более близким к склеродермии в стадии отека. Распределение и количество дермальных клеток (снижение CD34<sup>+</sup>, увеличение виментин-позитивных и  $\alpha$ SMA<sup>+</sup>-клеток, клеток Лангерганса) свидетельствовало об активных воспалительных процессах наряду с прогрессированием фиброзных изменений. На общность механизмов развития фиброза при склероатрофическом лихене и склеродермии указывали повышение уровня CD105<sup>+</sup> клеток и существенное снижение уровня eNOS. Судя по изменениям в распределении коллагена IV типа, перестройки в составе матриксных белков и белков базальных мембран также имели общие черты со склеродермией. Во всех изученных случаях склеродермии и склероатрофического лихена повышенная пролиферативная активность была связана с участками инфильтрации, дендроциты, позитивные на Ki67, встречались очень редко.

Таким образом, повышение количества позитивных на виментин и  $\alpha$ SMA дермальных клеток связано в большей степени со сменой фенотипа, чем с размножением. При склероатрофическом лихене в меньшей степени, чем при склеродермии, дермальные дендроциты вовлечены в апоптотические и антиапоптотические изменения. Активность каспазы 3 и bcl2 в клетках инфильтратов находится приблизительно на одном уровне при ограниченной форме склеродермии (стадия отека) и склероатрофическом лихене.

Таким образом, иммуногистохимическая картина, как в отношении иммунного звена, так и в отношении состояния дермальных дендроцитов, при склероатрофическом лихене приближается к той, что существует на стадии отека при ограниченной склеродермии. Количество и распределение клеток, позитивных на эндоглин и eNOS, свидетельствует об общих путях патогенеза фиброза при этих заболеваниях. При склероатрофическом лихене дермальные дендроциты вовлечены в апоптотические процессы в меньшей степени, чем при ограниченной склеродермии.

К.В. Романенко

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

## Состояние клеточных популяций и факторов развития склероза кожи при ограниченной и системной склеродермии

С целью выявления иммуногистохимических особенностей состояния дермы и эпидермиса при ограниченной и системной склеродермии было проведено исследование следующих маркеров: CD3, CD8, CD20, CD79 $\alpha$ , CD68, CD1 $\alpha$ , CD34, CD105,  $\alpha$ SMA, виментин, eNOS, Ki67, коллаген IV, bcl2, каспаза 3.

При очаговой склеродермии стадия отека связана с наиболее активными изменениями, как со стороны иммунной системы, так и с местными перестройками тканей. На этой стадии в периваскулярных инфильтратах, мононуклеарных скоплениях вокруг придатков кожи преобладают незрелые формы В-лимфоцитов (20–40 %) и Т-лимфоциты (20–40 %), среди последних — Т-супрессоры. В инфильтратах на ранних стадиях заболевания также присутствуют макрофаги (до 30 %). По мере ослабления воспалительных процессов на стадиях отека и уплотнения и стадии склероза в составе инфильтратов происходят следующие изменения: частичное замещение Т-лимфоцитов на В, преобладание зрелых В-лимфоцитов, увеличение относительной доли Т-супрессоров. Активность eNOS повышается на начальных стадиях развития очаговой склеродермии и постоянно сни-

жается до стадии склероза. Синтез CD105 в дермальных дендроцитах, иммунных клетках инфильтратов и в единичных макрофагах максимален на стадии отека. Среди иммунных CD105<sup>+</sup>-клеток макрофаги были представлены наибольшим количеством. К стадии склероза сохраняются в основном эндотелиальные CD105<sup>+</sup>-клетки. При развитии очаговой склеродермии количество CD34<sup>+</sup> дендроцитов постоянно снижается. К стадии отека и уплотнения формируется градиент, связанный с уменьшением количества CD34<sup>+</sup>-дендроцитов в сосочковом и поверхностных слоях сетчатого слоя дермы. Количество клеток Лангерганса (CD1 $\alpha$ <sup>+</sup>), виментинпозитивных и  $\alpha$ SMA<sup>+</sup>-дендритических клеток увеличивается на стадии отека, является максимальным на стадии отека и уплотнения и снижается на стадии склероза. В участках вокруг придатков кожи изменения клеточного состава более существенны. С участками иммунного воспаления связана повышенная пролиферативная и апоптотическая активность, а также активация антиапоптотических программ. К стадии склероза существенно снижается количество клеток, позитивных на каспазу и bcl2<sup>+</sup>, как среди иммунных, так и среди дендритических клеток.

При системній склеродермії состав воспалительних інфільтратів і їх локалізація близькі з тем, що спостерігаються на стадії склероза при обмеженій формі захворювання. Вокруг придатків шкіри при системній склеродермії переважають зрілі В-лімфоцити. По кількості і розподіленню CD105<sup>+</sup>-кліток, CD34<sup>+</sup>, виментинпо-

зитивних і  $\alpha$ SMA<sup>+</sup>-кліток, колагена IV, Ki67<sup>+</sup>, bcl2<sup>+</sup>, а також кліток, позитивних на каспазу 3, стан шкіри при системній склеродермії схожий з тим, що спостерігається при склеротическій стадії обмеженої склеродермії. При цьому кількість кліток Лангерганса в епідермісе зберігається підвищеною.

В.Є. Ткач<sup>1</sup>, Л.Д. Калюжна<sup>2</sup>, О.В. Суканець<sup>1</sup>, Л.В. Цих<sup>1</sup>, Н.Й. Матійчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Випадок рідкісного дерматозу — еозинофільного фасциту

**Е**озинофільний фасцит (синдром Шулмана) в практиці лікаря-дерматолога трапляється надзвичайно рідко. В доступній нам літературі описано понад 30 випадків. У нашій багаторічній практиці ми зустрілися з цим видом дерматозу вперше. Причина цієї недуги нез'ясована. Деякі вчені вважають її аутоімунним системним захворюванням, варіантом склеродермії, більшість — самостійною нозологічною одиницею. Прогноз синдрому Шулмана несприятливий, лікування малоефективне. Початок і перебіг хвороби, клінічна картина не мають типових характерних ознак, тому хворобу зазвичай несвоєчасно діагностують, допускають діагностичних помилок. Наводимо клінічне спостереження.

Хвора О., 1946 року народження, пенсіонерка, історія хвороби № 1323, госпіталізована в клініку зі скаргами на появу на бокових, задніх і передніх верхніх стегнах болючих ущільнень. Хворіє близько півроку. Спочатку хвора відчувала непостійні болі в стегнових м'язах, з часом кількість болючих точок збільшилася, над ними з'явилися плями яскраво-червоного кольору, теплі на дотик. Загального підвищення температури хвора не відзначала, інших порушень загального стану не спостерігалось. Спадковий і алергологічний анамнез не обтяжений, на хронічні соматичні хвороби пацієнтка не вказувала. При огляді: патологічний процес має поширений характер, локалізується на стегнах у вигляді болючих глибоких ущільнень розміром з до-

лю дорослої людини. Шкіра над ними блідо-червоного кольору з вираженим буруватим відтінком, тепла на дотик.

Загальний аналіз периферійної крові з пальця: Нb — 132 г/л, еритроцити —  $3,7 \cdot 10^{12}$ , кольоровий показник — 1, лейкоцити —  $6,3 \cdot 10^9$ , ШОЕ — 10 мм/год, паличкоядерні — 8%; сегментоядерні — 53%, еозинофіли — 8%, лімфоцити — 29%; моноцити — 2%. Мазок крові з ураженої ділянки стегна: еозинофіли — 15%, паличкоядерні — 7%, сегментоядерні — 47%, лімфоцити — 27%, моноцити — 4%. Мазок крові з неуразованої шкіри стегна: еозинофіли — 9%, сегментоядерні — 41%, лімфоцити — 47%, моноцити — 3%. Цукор у крові — 4,7 ммоль/л. Біохімічні показники крові — гіперглобулінемія, загальний аналіз сечі без відхилень. УЗД органів черевної порожнини: хронічний холецистопанкреатит, хронічний пієлонефрит, сольовий діатез. Рентгенографія грудної клітки, ЕКГ у межах вікової норми. При доплерографії судин нижніх кінцівок патології не виявлено. Консультована ангіологом — патології не виявлено, ендокринологом — зоб першого ступеня, від біопсії відмовилася. Хворій призначено преднізолон, біцилін-5, «Аевіт», «Лідазу», препарати нікотинової кислоти, «Лактовіт форте», фонорез із глюкокортикоїдами, компреси з 10% розчином іхтіолу. Патологічний процес стабілізувався. Хвора продовжує отримувати підтримуючу терапію глюкокортикоїдними гормонами.

Т.О. Литинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Застосування препаратів підшлункової залози в лікуванні хворих на алергодерматози

**А**лергодерматози (АД) належать до тієї категорії захворювань у клінічній дерматології, результатами лікування яких часто незадовільні ні хворі, ні лікарі, а за темпами збільшення кількості хворих ця патологія займає одне з перших місць у дерматології.

У більшості хворих на АД спостерігається супутня мультиорганна гастроентерологічна патологія, яка часто зумовлює резистентність до традиційної терапії, неповну та нетривалу ремісію, рецидиви захворювання. Це обґрунтовує необхідність розробки нових і удосконалення існуючих методів лікування

хворих на АД із супутньою патологією органів травлення, що дозволить підвищити ефективність лікування, а також знизити частоту рецидивів.

На кафедрі дерматології та венерології НМУ ім. О.О. Богомольця було обстежено і проліковано 70 хворих на АД (алергійний, атопічний, себорейний дерматити, мікробна екзема, хронічна рецидивуюча кропив'янка). 20 здорових донорів склали групу контролю.

На основі даних клініко-лабораторних обстежень та за результатами огляду суміжними фахівцями у 96 % хворих на АД виявлено патологію з боку органів травлення: рефлюксну хворобу, диспепсію, хронічний панкреатит, хронічний холецистит, жовчнокам'яну хворобу. Враховуючи структуру супутньої гастроентерологічної патології включення препаратів підшлункової залози, зокрема «Пангролу 20000», в комплексне лікування хворих було патогенетично обґрунтованим та відповідало абсолютним (хронічний панкреатит тощо) чи відносним (мультиорганна гастроентерологічна патологія, захворювання шлунка, кишечнику, порушення моторно-евакуаторної функції травного каналу) показанням. Перед проведенням лікування всі пацієнти були розподілені на дві клінічні групи. За розподілом статей, віком, клінічною картиною, тривалістю дерматозу та наявністю супутніх захворювань основна та контрольна групи суттєво не відрізнялися.

Хворі основної групи отримували комплексне лікування, яке включало базову терапію (дезінтоксикаційні, антигістамінні препарати, зовнішнє лікування) та препарат «Пангрол 20000» по 1 пігулці тричі на добу під час їди, хворі контрольної — базову терапію.

У процесі комплексного лікування у хворих основної групи скоріше і в більшому обсязі відбувався регрес клінічних ознак дерматозу. У хворих контрольної групи регрес захворювань відбувався значно повільніше і в меншому обсязі. Рецидиви спостерігали у 11 % хворих основної групи і у 50 % — контрольної.

У більшості хворих основної групи в процесі та після лікування спостерігали зникнення або зменшення інтенсивності виявів диспепсичного, абдомінального та астеновегетативного синдромів, тоді як у хворих контрольної групи вони залишалися без змін.

Таким чином, запропонований комплексний метод лікування хворих на АД з супутньою патологією органів травлення, який включав застосування препарату «Пангрол 20000» на тлі базової терапії, забезпечує значне підвищення ефективності лікування та зменшення частоти рецидивів. Крім того, у більшості хворих після лікування спостерігали зникнення або зменшення інтенсивності виявів диспепсичного, абдомінального та астеновегетативного синдромів.

Т.В. Частій

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Характеристика грибкової флори шкіри хворих на алергодерматози

Алергодерматози належать до найбільш поширених захворювань шкіри. У хворих на ці захворювання знижуються захисні механізми шкіри, що полегшує колонізацію шкіри мікроорганізмами, зокрема опортуністичними грибами роду *Candida* та *Malassezia*, які виступають як джерело алергенів і неспецифічний подразнюючий фактор.

Мета роботи — виділити від хворих на атопічний дерматит та екзему гриби роду *Candida* і *Malassezia* та провести їхню ідентифікацію; оптимізувати умови культивування та поживні середовища для *Malassezia spp.*

Матеріали та методи. Для дослідження було взято 43 змиви зі шкіри хворих. Одержання чистої культури грибів та їхню ідентифікацію проводили за допомогою вивчення морфологічних, мікроскопічних, культуральних, фізіологічних і біохімічних властивостей.

Результати. Для культивування грибів роду *Candida* використовували середовище Сабуро.

Для культивування грибів роду *Malassezia* було оптимізовано та модифіковано поживне середовище Лімінга-Нотмана шляхом додавання до нього олеїнової кислоти, твіну 20 та твіну 80. Видову ідентифікацію грибів роду *Candida* проводили за морфологічними та мікроскопічними властивостями, а для типування *Malassezia* було розроблено схему, яка включала такі ознаки: морфологічні властивості, утилізація твінів, проба з каталазою, ескуліном, кремофором EL та ріст на середовищі Діксона за температури 40 °С. У результаті досліджень було виділено зі шкіри хворих та ідентифіковано 22 штами *Malassezia* (*M. sympodialis* — 10 штамів, *M. furfur* — 8, *M. globosa* — 3 та *M. slooffiae* — 1 штами), 18 штамів *Candida albicans* і 3 штами *C. parapsilosis*.

Висновки. Оптимізовано способи культивування і типування грибів родів *Malassezia* та *Candida*, що дає можливість вивчати роль цих грибів у патогенезі алергодерматозів.

А.П. Белозоров

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

## Использование секвенирования ДНК для определения видовой принадлежности грибов и изучения их изменчивости

Изучение первичной структуры ДНК является наиболее точным методом определения видовой принадлежности атипичных возбудителей и характеристики механизмов их изменчивости. Секвенирование фрагментов ДНК было проведено для характеристики 6 штаммов грибов, выделенных у больных атопическим дерматитом на селективных липофильных средах. Изучали фрагмент внутреннего транскрибируемого спейсера гена рибосомальной РНК, характеризующийся значительной изменчивостью, которая является причиной его широкого использования в молекулярной таксономии. Из образцов исследуемых культур выделяли ДНК и амплифицировали фрагмент внутреннего транскрибируемого спейсера с помощью специфических праймеров. Секвенирование ампликонов проведено фирмой Пинни (РФ, Москва) на секвенаторе ABI Prism Genetic Analyzer 3100 (Applied Biosystems) методом Сэнге-

ра. Сравнение полученных секвенограмм с базами данных Национального центра биотехнологической информации (НЦБИ) США позволило идентифицировать выделенные штаммы как *Candida parapsilosis*, *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis* и *Malassezia slooffiae*. Полученные секвенограммы, как правило, отличались в нескольких точках от максимально сходных секвенсов из базы данных НЦБИ, что свидетельствует о значительной изменчивости данного фрагмента ДНК у грибов. Выявленные изменения первичной структуры фрагмента внутреннего транскрибируемого спейсера в большинстве случаев носили характер делеции, реже наблюдались вставки или замены. Наблюдаемые мутации могут свидетельствовать о возможности выявления локальных вариантов возбудителя на основании определения особенностей первичной структуры внутренних транскрибируемых спейсеров гена рибосомальной РНК.

С.А. Бондарь, И.Н. Ляшенко, С.К. Псюк, Л.Л. Гармаш, М.Р. Анфилова,  
А.Т. Салобай, С.Г. Мазорчук, А.А. Налижитый, А.В. Белозёров, О.Н. Пичкур  
Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

## Усовершенствование методов комплексной терапии микозов стоп

Вопросы, касающиеся терапии грибковых заболеваний, продолжают оставаться в центре внимания дерматологов, что обусловлено их значительной распространенностью. Удельный вес микозов стоп в структуре дерматологической заболеваемости составляет от 5 до 30 %. Микозы стоп в 88 % случаев вызываются дерматофитами, в 10,5 % — дрожжевыми и в 1,5 % — плесневыми грибами. Также следует отметить увеличение частоты случаев, когда в этиологии болезни играет роль смешанная грибковая флора. Микологическими исследованиями показано, что преимущественными этиотропными факторами развития микоза стоп в течение последних десятилетий остаются грибы *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* и *Trichophyton rubrum*, которые выделяются из патологического материала в 90 % случаев (Ахиллес-проект, 1999).

Нами проведено обследование и лечение 59 больных микозом стоп. Интертригинозная форма эпидермофитии стоп клинически и лабораторно была диагностирована у 15 больных, эритематозно-

сквамозная — у 20, сквамозно-гиперкератотическая — у 9 и рубромикоз стоп — у 15. Среди больных преобладали мужчины (37). Возраст больных — от 18 до 71 года. 40 больных были моложе 50 лет. У 23 % больных микозом стоп установлена сопутствующая патология, снижение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушение состояния прооксидантно-антиоксидантных процессов и цитохимической ферментативной активности в клетках крови.

Для оптимизации терапии микоза стоп нами был разработан и внедрен комплексный метод лечения, который включал назначение препаратов «Экзифин», «Иммунал», «Аевит», «Кальцецин» («Кальцид»), рыбьего жира в капсулах в течение 14–21 дня. Местно назначали препарат «Ламизил Уно» один раз в неделю на пораженные участки в течение 2–3 нед, в случае необходимости при мокнущих — анилиновые красители.

После проведенного комплексного лечения у больных микозом стоп отмечена нормализация показателей иммунного статуса, перекисидации и ком-

пенсаторно-адаптационных сил организма. Благодаря применению разработанного нами метода комплексной терапии длительность лечения пациентов уменьшилась на  $(5,2 \pm 0,7)$  дня.

Ш.И. Ибрагимов, Г.И. Шамсиева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## Отдаленные результаты пульс-терапии «Орунгалом» больных онихомикозами

Появление современных противогрибковых препаратов привело к значительному сокращению количества больных, страдающих онихомикозами. Анализ отдаленных результатов лечения больных онихомикозами показывает, что при использовании местных антимикотиков и удаления пораженных ногтей процент выздоровления составляет 30–40 %, после приема «Гризеофульвина» — 50–60 %, тербинафина — 60–70 %, итраконазола — 80–90 %. Процент излеченности онихомикоза зависит от правильности оценки тяжести микоза и выбора тактики лечения (преимущественно комплексного).

В настоящее время под нашим наблюдением находятся 108 больных онихомикозами, которым проводилась пульс-терапия «Орунгалом», причем большинство составляют больные среднего и молодого возраста. При назначении «Орунгала» учитывали клиническую форму и тип поражения.

Диагноз онихомикоза был подтвержден микроскопическими и культуральными исследованиями (наличие дерматофитных и недерматофитных грибов).

Разработанный нами метод комплексной терапии микоза стоп можно широко применять в различных условиях практической дерматологии для оптимизации медико-социальной реабилитации больных.

При онихомикозе кистей назначали 2, при онихомикозе пальцев стоп — 3 курса пульс-терапии «Орунгалом».

Клинический осмотр больных осуществляли после каждого цикла, затем каждые 2 мес в период от 6 до 12 мес по мере отрастания ногтей. Для изучения отдаленных результатов применения пульс-терапии «Орунгалом» больных осматривали через 1–2 года от начала лечения. Больного считали излеченным от онихомикоза при отрастании клинически здоровых ногтей и отрицательных анализах на грибы.

Через 9 мес от начала лечения выздоровление наступило у 79 (73,1 %) больных, а через 1 год — у 98 (90,7 %). В сроки от 1–2 лет рецидивов онихомикоза не установлено.

Таким образом, двухлетнее наблюдение показало, что пульс-терапия «Орунгалом» является эффективным методом и имеет большие преимущества по сравнению с другими средствами. С увеличением сроков наблюдения за больными онихомикозами, получавших пульс-терапию «Орунгалом», повышается процент излеченности от данного микоза (с 73,1 до 90,7 %).

Т.П. Рахматов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## Проблемы диагностики и терапии онихопатий

В последнее время в дерматологические учреждения все чаще обращаются пациенты с изменениями ногтевых пластинок, обозначаемыми как онихопатии. Онихопатии проявляются разнообразными изменениями ногтевых пластинок и обусловлены определенными факторами, в первую очередь грибковой инфекцией. Дистрофические изменения ногтевых пластинок развиваются под воздействием травматических повреждений ногтевой пластинки, ногтевого ложа или боковых ногтевых валиков механического, химического и биологического характера.

В ходе реализации проекта «Ахиллес» в консультативной поликлинике Республиканского специализированного научно-практического медицинско-

го центра дерматологии и венерологии МЗ Республики Узбекистан было проведено анкетирование пациентов, среди которых был 321 больной псориазом, 51 — красным плоским лишаем, 275 — хронической экземой, 138 — гнездной алопецией и 147 — атопическим дерматитом, у которых была выявлена онихопатия различного генеза. Самостоятельно по поводу онихопатий обратились 187 пациентов, среди которых в дальнейшем было выявлено 54 больных с онихомикозом (поверхностная форма — у 6, проксимальная — у 12, дистальная — у 36). У остальных больных онихопатии были обусловлены в основном трофическими нарушениями вследствие соматических заболеваний, а также экзогенной травмы.

Всем обратившимся больным с онихопатией проводили микробиологические исследования, что позволило подтвердить диагноз онихомикоза и определить разновидность грибковой инфекции. При наличии онихомикоза у больных с различными дерматозами в 71,1 % случаев выделяется грибок *T. rubrum*. Вместе с тем, у значительного количества пациентов только с онихомикозом регистрировалось сочетание различных видов грибов. При проведении микологических обследований необходимо строго соблюдать правила забора материала и не менее 3 раз проводить микроскопические исследования, так как, по нашим данным, частота выявления мицелия гриба увеличивается при проведении повторных исследований на 13,5 %.

На выбор тактики терапии онихопатий влияют следующие факторы:

- особенности заболевания;
- тяжесть поражения и локализация (КИОТОС при онихомикозах);
- длительность течения заболевания;
- особенности пациента (наличие сопутствующих заболеваний, возрастные и конституциональные факторы);
- результаты предшествующей терапии.

Во всех случаях диагностированного онихомикоза больным проводили пульс-терапию итраконазолом («Орунгалом»), в среднем больные получали 3–4 курса лечения, при индексе КИОТОС свыше 20 баллов — комбинированную терапию, включающую стандартную пульс-терапию и применение таких препаратов, как «Лактофлор», «Специальное драже Мерц». При наличии поверхностных форм онихомикоза применяли только наружные средства типа раствора «Дермо-Рест», 8 % раствор циклопирокса (Penlac), назначаемые в течение 3–4 мес, что позволило в 98 % случаев получить клиническое и микологическое выздоровление. При получении пульс-терапии итраконазолом микологическое и клиническое выздоровление отмечено соответственно в 92,5 и 96,1 % случаев.

При всех других формах онихопатий обязательно исключали все провоцирующие факторы, больным с кожной патологией проводили соответствующую терапию, а также назначали такие препараты, как «Лактофлор» (ангиопротектор, иммуномодулятор), «Ревалид» (с учетом дефицита определенных микроэлементов, который был выявлен при некоторых разновидностях ониходистрофий) или «Специальное драже Мерц». При онихомадезисе в основном определялись микроциркуляторные нарушения, что требовало назначения «Лактофлора», в противном случае развивалась анонихия.

Многие клинические проявления онихопатий, например, наперстковидная истыканность ногтей, могут наблюдаться при таких дерматозах как псориаз, красный плоский лишай и алопеция и должны рассматриваться как маркер и предвестник развития тяжелых форм рассматриваемого дерматоза — псориаза (псориазический артрит), гнездная алопеция (тотальная и универсальная формы).

Таким образом, эффективное лечение онихопатий способствует:

1. Улучшению трофики и обеспечению защиты ногтевого ложа и кожи подушечек пальцев от механических, химических, биологических и физических воздействий.
2. Устранению дискомфорта и болезненности пальцев, восстановлению их функций.
3. Профилактике грибковых и бактериальных заболеваний кожи, которым они, как правило, предшествуют.
4. Повышению социальной адаптации человека, т. к. измененные уродливые ногти снижают качество жизни, являясь причиной низкой самооценки, закомплексованности и депрессии, затрудняют общение и адекватное трудоустройство.

Онихопатии являются важной не только медицинской, но и социальной проблемой, так как значительно влияют на качество жизни пациентов, и только проведение эффективного обследования и лечения с учетом индивидуального подхода может решить данную проблему.

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

Мы наблюдали 218 больных онихомикозом, из них 15 пациентов с ВИЧ-инфекцией III–IV степени с поражением всех ногтей (у 11), дистальным и латеральным онихомикозом (у 4) — ногти были резко деформированы и фрагментированы, с лейконихией и расплыванием пластинок, паронихией, истыканностью по типу «наперстка». Возбу-

дителями онихомикоза являлись: дерматомицеты — у 5, плесневые грибы — у 2, грибы рода *Candida* — у 3, микст-инфекция — у 5. У 38 больных онихомикозом ликвидаторов аварии на ЧАЭС возбудителями были: дерматомицеты — у 28, грибы рода *Candida* — у 6, плесневые грибы — у 4. У 52,5 % была микст-инфекция; процесс характеризовался

большой распространенностью, со вторичной инфекцией, наличием микидов и имел тенденцию к генерализации и стойкости к проводимой терапии.

Из 123 больных онихомикозом в возрасте старше 65 лет с сопутствующими сердечно-сосудистыми, нервными и желудочно-кишечными заболеваниями *T. rubrum* высеяли у 86 %, *T. interdigitale* — у 14 %. У них отмечено тотальное поражение ногтей, онихогрифоз, жесткость их, медленный рост ногтя. Мы обследовали 15 больных онихомикозом с сахарным диабетом, у которых был высеян *T. rubrum*, у 3 он сочетался с кандидо-инфекцией, у 2 — с плесневыми грибами. Особенности онихомикозов у них были: начало процесса с больших пальцев стоп, быстрое прогрессирование с поражением всех ногтей, часто наличие онихогрифоза, онихолизиса, онихоэксиса, цвет — желто-бурый.

У 22 больных алкоголиков и у 15 наркоманов онихомикоз был обусловлен *T. rubrum*, у 7 — *T. interdigitale*, а у 6 они сочетались с плесневыми грибами. Онихомикоз характеризовался выраженным подногтевым гиперкератозом и даже онихогрифозом, осложнением вторичной инфекцией, развитием паронихий, наличием поперечной исчерченности, койлонихии, онихомадезиса (у 4), птеригиума (у 2).

У всех больных отмечены существенные сдвиги иммунного статуса: снижение уровня CD3<sup>+</sup>, величины индекса T<sub>H</sub>/T<sub>S</sub>, увеличение содержания

B-лимфоцитов, IgM, IgA, уменьшение — HLA-DR, снижение рецепций IL-2 (CD25<sup>+</sup>), увеличение уровня CD95<sup>+</sup> при уменьшении — CD25<sup>+</sup>.

Учитывая частую безуспешность терапии этих больных, мы разработали методику комплексного лечения, которая включала использование препаратов фирмы «Nobel Pharma» — «Фунита» и «Микофина». «Фунит» назначали по 200 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед с последующим перерывом в течение 3 нед, в этот период назначали «Миколин» по 1 таблетке 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, которые имеют различные механизмы терапевтического воздействия на грибы. Проводили 1–3 таких месячных циклов в зависимости от характера поражения и динамики кожного процесса. Патогенетическая терапия включала назначение иммуномодуляторов («Амиксин», «Тиотриазолин», «Вита-мелатонин», а также «Вобэнзима», «Флогензима», «Эссенциале форте», «Компламина», «Трентала», «Актовегина», «Солкосерила», витаминов).

Благоприятные результаты получены у 210 (96,3 %) больных онихомикозом. Рецидивы, а возможно, и реинфекция, при наблюдении за больными в течение 1–2 лет зарегистрированы у 9 %.

Г.И. Шамсиева, Х.Р. Халидова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## Оценка цитокинового статуса у больных онихомикозами

Онихомикозы относятся к наиболее часто встречающимся грибковым заболеваниям человека, поэтому проблема их адекватной терапии является актуальной. Для проведения эффективной терапии больных онихомикозами необходимо учитывать возможные патогенетические механизмы заболевания, такие как микроциркуляторные и обменные нарушения, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет и др.).

У больных с различными формами онихомикозов выявляется хроническое воспаление, которое, с одной стороны, протекает как самоподдерживающийся экссудативно-деструктивный процесс, а с другой — в виде мононуклеарной инфильтрации, нередко принимающей характер гранулематозного воспаления.

Ранее проведенными исследованиями было показано, что у больных онихомикозами могут выявляться значительные отклонения в иммунной системе, в том числе и в содержании отдельных цитокинов.

Целью настоящего исследования было изучение динамики определенных цитокинов в сыворотке крови у больных онихомикозами.

Под наблюдением находилось 84 больных (мужчин — 52, женщин — 32) с онихомикозами, из которых были сформированы рандомизированные по возрасту и форме микоза группы пациентов: IA группа (28 больных) — пациенты с дистальной формой онихомикоза, получавшие пульс-терапию «Орунгалом»; IB группа (27 больных) — пациенты с дистальной формой онихомикоза, которые получали пульс-терапию «Орунгалом» в сочетании с экдистеном; IIA группа (15 больных) — пациенты с проксимальной формой онихомикоза, получавшие пульс-терапию «Орунгалом»; IIB группа (14 больных) — пациенты с проксимальной формой онихомикоза, которые получали пульс-терапию «Орунгалом» в сочетании с экдистеном; III группа (22 человека) — здоровые доноры.

Определение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови проводили с помощью

иммуноферментного анализа с использованием реагентов производства «Сорбент-ЛТД» (Россия).

Проведенные исследования позволили установить, что вне зависимости от клинической формы микоза отмечается достоверное снижение провоспалительных (ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ ) и повышение содержания противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов, которые после пульс-терапии «Орунгалом» имели тенденцию к нормализации, особенно при дистальной форме онихомикоза.

Т.В. Загоруйко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Болезнь кошачьих царапин

Среди дерматозов, которые достаточно часто несвоевременно диагностируются, можно назвать болезнь кошачьих царапин (синонимы: доброкачественный лимфоретикулез, болезнь Дебре, болезнь Молларе-Рейли, множественный вирусный аденит, филиноз). Впервые она была описана в 1950 г. и представляет собой доброкачественное инфекционное заболевание, нередко самоизлечивающееся. Возбудитель относят к группе хламидий. Как правило (в 90 % случаев), инфицирование происходит в результате прямого контакта, укусов или царапин, наносимых кошками, а также облизывания кошкой, чаще котятами, кожных покровов или слизистых оболочек человека. Однако сами кошки этой инфекцией не болеют, оставаясь в течение длительного времени ее носителями и посредниками в заражении человека. В свою очередь, кошки заражаются, попадая на природных носителей инфекции — грызунов, птиц. Изредка возможно возникновение заболевания в результате укуса или царапин, нанесенных собакой, травмирования кожи рыбьей костью или попадания в нее занозы.

Типичной является кожно-железистая форма заболевания с локализацией поражений на руках, реже — лице, туловище, ногах. После 1–6-недельного инкубационного периода возникает озноб, повышение температуры тела до 38–39 °С. Общие явления (слабость, головная боль) наблюдаются в течение 10–20 дней и больше (до 2–3 месяцев) и спонтанно исчезают. На фоне общих явлений возможно появление сыпи, быстропроходящей, скарлатиноподобной или напоминающей узловатую эритему. В области обычно уже зажившей царапины появляется первичный аффект — плоская красновато-цианотичная папула величиной с чечевицу и больше, болезненная. Таких элементов, линейно располагающихся по ходу царапин, может быть несколько. Возможно развитие мощного болезненного фурункулоподобного инфильтрата диаметром до 3–5 см. Через несколько дней или недель наблюдаются уплотнение и увеличение регионарных лимфоузлов до размера куриного яйца. Кожа над

Таким образом, на фоне системной антимикотической терапии происходит активация как Th 1-го, так и Th 2-го пути регуляции иммунной системы. Дополнительное включение в антимикотическую терапию иммуномодулирующего средства способствовало более ранней нормализации провоспалительных цитокинов и снижению содержания противовоспалительного цитокина, что может свидетельствовать об адекватном взаимодействии клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

ними краснеет, появляется флюктуация, распад, образование свищей. Затем наступает выздоровление и склерозирование пораженных узлов (доброкачественный лимфоретикулез).

Заболевание протекает циклически, в течение 3–7 дней с ремиссией в течение 5–14 дней. Общая продолжительность — до 3–4 месяца. У 50 % больных отмечается ускорение СОЭ до 30–50 мм/ч, лейкоцитоз, умеренный лимфоцитоз.

Возможно развитие таких форм заболеваний:

- буккофарингоглангулярная (поражение подчелюстных и глоточных узлов), сопровождающаяся болью, выраженными общими явлениями;
- окулоглангулярная (развитие одностороннего конъюнктивита с вовлечением в процесс предушных лимфоузлов);
- нейроглангулярная (к буккофарингоглангулярной и окулоглангулярной форме присоединяются менингеальные явления, развивается энцефалит).

Крайне редко встречаются атипичные формы болезни:

- легочная, псевдопневмоническая, протекающая с выраженным увеличением прикорневых лимфоузлов, что выявляется рентгенологически;
- кишечная, протекающая по типу аппендицита, с поражением брыжеечных лимфоузлов;
- псевдовенерическая, при которой первичный аффект возникает на коже нижних конечностей, и увеличиваются бедренные и паховые лимфоузлы;
- псевдоволчаночная, характеризующаяся образованием красноватых папул размером с горошину или вишню, с шелушащейся поверхностью.

Мы наблюдали двух больных с доброкачественным лимфоретикулезом. У одного из них — подростка 14 лет — появились клинические высыпания в виде папул на коже предплечья через 2,5 недели после царапин, нанесенных кошкой, через неделю увеличились подмышечные лимфоузлы. Общие явления отсутствовали. Наблюдали быстрое выздоровление после проведения лечения доксициклином по 200 мг 2 раза в сутки в сочетании с антигистаминными препаратами («Цетрин», «Клари-

тин» по 1 таблетке в сутки) и флуконазолом по 150 мг на 3-й день приема антибиотика.

В другом случае заболевание наблюдали у женщины 32 лет, которая обратилась с жалобами на «уплотнение» в области боковой поверхности туловища справа. При осмотре: узел воспалительного характера, ярко-красного цвета, плотной консистенции величиной с лесной орех. Через 7 дней в центральной части узла появилось размягчение, он вскрылся, и образовалась язва. Через 2,5–3 нед наблюдали увеличение до размера крупной фасоли и уплотнение подмышечных лимфоузлов с одноименной стороны, сопровождающееся болезненностью. При обследовании: RW крови отрицательная, СОЭ — 20 мм/ч, другие показатели общего анализа крови и общего анализа мочи без патологии.

Несмотря на выраженность клинического процесса, заболевание не сопровождалось общими яв-

лениями. Подробный анамнез позволил выяснить, что воспалительный узел в области боковой поверхности туловища образовался через 10 дней на месте царапин, оставленных котенком. В результате проведенной терапии (доксциклин по 200 мг 2 раза в сутки, антигистаминные препараты «Цетрин», «Кларитин» по 1 таблетке в сутки, обработка очага поражения кожи 3 % перекисью водорода, фурациллином, риванолом, применение повязок с левомиколем, сеансы УВЧ на область увеличенных лимфоузлов (№ 3)) отмечено интенсивное рассасывание инфильтрата. Через 3 нед на месте вскрывшегося узла образовался рубец, подмышечный лимфаденит полностью регрессировал.

Приведенные клинические случаи указывают на необходимость для проведения диагностики болезни кошачьих царапин детального сбора анамнеза и тщательного дерматологического осмотра.

З.Р. Камолов

Бухарский медицинский институт, Республика Узбекистан

## К вопросу лечения кожного лейшманиоза

В республике остаются природные очаги кожного лейшманиоза, что требует тщательного изучения данной проблемы и поиска эффективных методов лечения.

Целью настоящего исследования было изучение терапевтической эффективности системной энзимотерапии у больных кожным лейшманиозом.

Под наблюдением находилось 120 больных зоонозной (сельской) формой кожного лейшманиоза. Возраст больных составлял от 17 до 65 лет, среди них было 68 мужчин и 52 женщины. У больных были выделены следующие клинические формы кожного лейшманиоза: у 35 (29,2 %) — лейшманиомы (язвы) без осложнений, у 28 (23,3 %) — лейшманиомы с лимфангоитом и лимфаденитом, у 30 (25 %) — лейшманиомы с бугорками обсеменения; у 27 (22,5 %) больных — лейшманиомы с лимфангоитом и бугорками обсеменения.

У большинства больных лейшманиома образовалась через 2–3 нед в месте укуса москитов. Локализация лейшманиом была весьма вариабельной: у 10 (9,8 %) больных очаги располагались на голове, у 12 (11,7 %) — на шее и туловище, у 39 (38,2 %) — на верхних конечностях, у 41 (40,3 %) — на нижних конечностях.

В комплексной терапии больных кожным лейшманиозом применен препарат системной энзимотерапии — «Контаб», обладающий противовоспалительным и иммуномодулирующим действием,

что способствовало профилактике осложнений лейшманиом (лимфангоиты, лимфадениты, бугорки обсеменения).

«Контаб» применяли по 5 драже 3 раза в день (до еды) в течение 20–30 дней, в зависимости от клинических проявлений кожного лейшманиоза. В качестве этиотропной терапии использовали тербинафин по 250 мг/сут в течение 28 суток.

Для оценки эффективности использования системной энзимотерапии больные были распределены на две группы: I группа (57 больных) получала традиционное лечение, II (63 больных) — традиционное лечение в сочетании с препаратом системной энзимотерапии. Критериями эффективности лечения считали срок очищения лейшманиом от гнойно-некротических масс, паразитологическое выздоровление, эпителизацию язв и полное рассасывание специфических осложнений кожного лейшманиоза.

Результаты проведенных исследований указывают на значительное повышение терапевтической эффективности (на 24 %) комплексного лечения у больных II группы (получавших системный энзимный препарат — «Контаб»).

Таким образом, разработан этиопатогенетический способ лечения больных кожным лейшманиозом, позволяющий решить проблему данного эндемического заболевания с учетом того, что заражение происходит в летние месяцы при посещении эндемических зон распространения данного заболевания.

З.Р. Камолов

Бухарский медицинский институт, Республика Узбекистан

## Иммунный статус у больных кожным лейшманиозом

До настоящего времени в определенных регионах Узбекистана встречаются случаи кожного лейшманиоза, в частности в Бухарской области, где ежегодно регистрируются десятки новых случаев данного дерматоза.

Под нашим наблюдением находилось 20 больных с сельским типом кожного лейшманиоза, которым был установлен диагноз на основании клинических и лабораторных данных (обнаружение простейших в очагах поражений). Четко прослеживалось влияние эпидемиологической ситуации на клиническое течение кожного лейшманиоза, включая инкубационный период, составляющий в среднем 26,7–2,3 дня.

Обращает внимание факт множественности очагов кожного лейшманиоза и наличие в отдельных случаях субъективных ощущений. Явления

лимфангоита были установлены у 16 из 20 больных, что, возможно, связано с ранним выявлением больных кожным лейшманиозом.

Иммунологический статус оценивали с помощью моноклональных антител к дифференцированным антигенам (СД3, СД4, СД8, СД21, СД95 и др.) методом проточной цитометрии.

Показатели иммунного статуса находились в прямой зависимости от давности заболевания и клинических проявлений дерматоза, включая и явления лимфангоита, что требовало усовершенствования метода лечения больных кожным лейшманиозом путем дополнительного назначения энзимных препаратов, оказывающих иммуномодулирующий эффект, в частности «Контаба», что способствовало значительному ускорению регресса проявлений упомянутого дерматоза.

В.Г. Радионов<sup>1,2</sup>, А.Н. Провизион<sup>1</sup>, Т.И. Шварева<sup>1</sup>, О.С. Гусак<sup>1</sup>, А.А. Высоцкая<sup>1</sup>, В.Н. Любимцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Луганский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Луганский областной дерматовенерологический диспансер

## К вопросу поздней диагностики нейроборрелиоза

Болезнь Лайма (син.: клещевой боррелиоз, болезнь Лима, кожный боррелиоз, лайм-боррелиоз, болезнь лаймская, клещевой эритематозный спирохетоз; название болезни происходит от американского города Лайм, штат Огайо, где в 1975 г. была зарегистрирована вспышка заболевания) — острое или хроническое природно-очаговое полисистемное инфекционно-трансмиссивное заболевание, вызываемое спирохетами *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* и передающееся твердыми клещами рода *Ixodes*.

Для данного заболевания характерно рецидивирующее течение и преимущественное поражение кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата и сердца; длительность инкубационного периода составляет от 1 до 30 (в среднем — 1–2 нед) и более дней, иногда до 6 мес и даже лет. Иммуни-тет при болезни Лайма нестойкий, возможно повторное заражение. Инфицирование людей происходит преимущественно в летнее время через укусы клеща с его слюной и фекалиями (при их втирании в месте укуса во время расчесов), редко — при употреблении сырого козьего молока. С учетом клинических проявлений и особенностей течения болезни условно выделяют три стадии: ранней локализованной инфекции, ранней диссеминированной инфекции и поздней инфекции.

Первая стадия характеризуется возникновением кольцевидной мигрирующей эритемы и регио-

нарным лимфаденитом. Выявление эритемной стадии боррелиоза облегчает клиническое распознавание заболевания, однако описаны безэритемные формы боррелиоза, которые встречаются у 20 % инфицированных. Вторую стадию связывают с диссеминацией боррелий гемато- и лимфогенным путем из первичного очага в другие участки кожи, суставы, миокард, центральную и периферическую нервную систему. На этой стадии выделяют лихорадочный, невритический, менингеальный, кардиальный, смешанный варианты клинического течения. В поздний период могут появляться поздние клинические признаки: Лайм-артрит, атрофический акродерматит, очаговая склеродермия.

Наиболее сложным в диагностике болезни Лайма является невритический тип, или нейроборрелиоз. Приводим наши наблюдения.

Больная М., 45 лет, поступила в областной кожно-венерологический диспансер с диагнозом: кольцевидная мигрирующая эритема. Предъявляла жалобы на недомогание, головные боли, усталость, слабость, периодическую тошноту, фотобоязнь. В течение года неоднократно находилась на лечении у невропатолога. Клинические проявления со стороны нервной системы послужили поводом для установления неврологического диагноза: лакунарный инфаркт головного мозга. Проводимое лечение практически не облегчало ее состояния. Случайно, спустя несколько месяцев, она заметила вы-

сыпания на туловище. Обратилась к дерматологу по месту жительства и была госпитализирована в областной кожвендиспансер. При осмотре: на коже туловища кольцевидная эритема размером до 65 см в диаметре, занимающая практически всю левую половину туловища, спускалась по вертикали через плечо, достигая области левого тазобедренного сустава. При лабораторном исследовании методом ИФА с боррелиозным антигеном результат оказался положительным. Проведенное комплексное лечение пенициллином в течение 4 мес и патогенетическими средствами способствовало клиническому выздоровлению.

Больной Ж., 30 лет, направлен на консультацию в облокожвендиспансер по поводу высыпаний на коже без субъективных ощущений. Появление кожного заболевания ни с чем не связывал. Наряду с этим отмечал состояние хронической усталости, слабость, расстройство сна, эмоциональную лабильность, а также боли за грудиной давящего и сжимающего характера, которые появились через некоторое время после высыпаний на коже. В течение 6 мес получал гипосенсибилизирующую терапию по месту жительства по поводу аллергического дерматита, состояние — без изменений.

Объективно: высыпания на коже туловища типичны для кольцевидной мигрирующей эритемы.

Выявлены симптомы поражения периферической нервной системы по типу грудного радикулита. Диагноз болезни Лайма у больного подтвержден лабораторно методом ИФА. Проведено комплексное лечение пенициллином в течение месяца, затем «Сумамедом» в течение 10 дней, поскольку сохранялись резидуальные явления, с дополнительным назначением средств патогенетической терапии. Спустя 3 мес после проведенного лечения пациент отметил значительное улучшение общего состояния, однако иногда продолжали беспокоить незначительные боли за грудиной.

Таким образом, приведенные клинические наблюдения, а также данные литературы свидетельствуют о том, что при констатации длительного хронического, торпидно протекающего течения заболевания с поражением сердечно-сосудистой, нервной систем, опорно-двигательного аппарата и при отсутствии должного терапевтического эффекта необходимо провести тщательный сбор анамнеза пациента (пребывание в лесных зонах, сельской местности, работа на дачном участке, укусы насекомых, наличие высыпаний на коже, изменение общего состояния и др.), а также обязательное иммунологическое обследование на боррелиоз для исключения болезни Лайма и предупреждения развития ее тяжелых висцеральных форм.

С.М. Раздайбедін

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Гомеопатичний препарат «Герпес симплекс-Нозод-Ін'ель» в лікуванні герпетичної інфекції

Нозоди являють собою лікарські засоби, виготовлені згідно з гомеопатичними принципами з патологічно змінених органів або частин органів людини або тварини; культур мікроорганізмів (вірусів, бактерій, грибків); різних біологічних рідин організму, що містять збудників захворювання або продукти їхньої життєдіяльності. Оригінальний інфекційний матеріал перед переробкою обов'язково стерилізують. Таким чином, матеріал, з якого виготовляють нозоди, не містить вірулентних мікроорганізмів і не є інфекційним. Назва нозодного препарату складається з медичної назви вихідного субстрату (органа, мікроорганізму, секрету, екскретів) та доповнення — Nosode-Injeel.

Механізм дії нозодів полягає в активації специфічних імунних механізмів для усунення наслідків інтоксикацій і раніше перенесених інфекцій.

Нозоди застосовують у тих випадках, коли в анамнезі є недоліковані (пригнічені) захворювання, які можуть бути причиною нинішнього стану пацієнта.

Застосування нозодних препаратів рекомендується при всіх хронічних рецидивуючих захворюваннях.

Нозоди — ефективний засіб для виведення абсорбованих гомотоксинів з матриксу міжклітинного простору після перенесеного захворювання. Йдеться не лише про виведення токсинів, накопичених у результаті життєдіяльності збудника, а й про залишки збудника в латентних осередках інфекції, а також при непатогенних колоніях збудника (носіїство).

Вплив нозодних препаратів здійснюється на різних рівнях. Доведено механізм дії, в результаті якої утворюються регуляторні лімфоцити (Т<sub>H3</sub>).

«Герпес симплекс-Нозод-Ін'ель» належить до групи вірусних нозодних препаратів (виготовлений з вірусу *Herpes simplex*) і не є вакциною. Антигомтоксичний препарат, що володіє специфічною імуномодулюючою, дренажною та дезінтоксикаційною дією при герпетичній інфекції.

Показання для призначення препарату «Герпес симплекс-Нозод-Ін'ель»: хронічна рецидивуюча герпетична інфекція будь-якого виду та локалізації; інфекційні захворювання, що супроводжуються загостренням герпетичної інфекції; больовий синдром після лікування оперізувального герпесу. Протипоказання для призначення відсутні.

Побічних ефектів при застосуванні не виявлено.

Нами проведено лікування 16 пацієнтів з хронічним рецидивуючим генітальним герпесом, з частотою рецидивів 5–6 разів протягом року, з тривалістю захворювання від 2 до 4 років. Лікування включало ін'єкції препарату «Герпес симплекс-Нозод-Ін'ель» 2 рази на тиждень протягом 6 тиж. Високий ефект від проведеної терапії (відсутність рецидивів) спостерігали у 9 пацієнтів, у 5 — збільши-

лася тривалість ремісії, а загострення характеризувалися менш вираженою симптоматикою (висипка у вигляді еритематозних плям, відсутність пухирців, свербіж незначний). У 2 пацієнтів, які отримали лікування, позитивного ефекту від терапії не спостерігали, але ми оцінюємо результат як досить ефективний і вважаємо за можливе рекомендувати «Герпес симплекс-Нозод-Ін'ель» для лікування герпетичної інфекції.

Д.В. Прохоров, О.А. Притуло, В.В. Килесса, М.В. Нгема, В.Н. Смолиенко

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

## Патология системы гемостаза у больных меланомой кожи

Известно, что меланома кожи представляет собой одно из наиболее злокачественных новообразований у человека. Клинические данные и экспериментальные исследования убедительно свидетельствуют о существенных изменениях в системе гемостаза непосредственно в микроциркуляторном русле при опухолевом росте.

Нами проведено исследование состояния показателей системного гемостаза у 32 больных меланомой кожи с помощью высокочувствительных лабораторных методов исследования.

Результаты полученных данных указывают на наличие признаков гипокоагуляции, о чем свиде-

тельствует удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, частичного тромбопластинового времени, активированного времени рекальцификации, повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, снижение уровня антитромбина III.

По нашему мнению, оценка вышеуказанных параметров гемостаза у больных с меланомой кожи и другими меланоцитарными заболеваниями кожи является одним из критериев ранней дифференциальной диагностики, дальнейшего прогноза и эффективности лечения данной категории пациентов.

В.Г. Радионов<sup>1,2</sup>, В.Н. Любимцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Луганский областной дерматовенерологический диспансер

<sup>2</sup> Луганский государственный медицинский университет

## Саркоидоз. Краткая история. Клиника и диагностика на примере случая системного саркоидоза

Саркоидоз (sarcoidosis; син.: Бека болезнь, Бенье-Бека-Шауманна болезнь, гранулематоз доброкачественный, лимфогранулематоз доброкачественный, ретикулоэндотелиоз эпителиоидно-клеточный хронический, Шауманна доброкачественный лимфогранулематоз) — мультисистемная хроническая болезнь неясной этиологии (предположительно вирусной, туберкулезная этиология отвергнута), характеризующаяся поражением лимфатических узлов, внутренних органов, костной, дыхательной систем, слизистых оболочек (рта, носа, глотки, гортани, половых органов) и кожи (от 25 до 50 %) с образованием специфических (саркоидных) гранул без казеозного некроза, окруженных слоем гиалиноза. Выделяют локализирующиеся в дерме клинические формы саркоидоза: мелкоузловую (чаще на шее, лице), крупноузловую (на туловище и конечностях) и диффузно-инфильтративную. Очаги при пальпации плотные, безболезненные, цвет элементов от розового до коричнево-фиолетового, при диаско-

пии он становится желтовато-коричневатый; кожа над ними гладкая, иногда с телеангиэктазиями. Практически у половины пациентов с кожными проявлениями поражения внутренних органов отсутствуют. Болеют преимущественно лица в возрасте от 30 до 50 лет, чаще женщины.

Саркоидоз был открыт дерматологами. В 1869 году английский врач J. Hutchinson назвал это заболевание «папиллярный псориаз», а позже — *vulgaris multiplex non ulcerans et non serpiginosus*, или болезнь Мортимер, по фамилии больной. Позже, в 1889 г., французский дерматолог E. Besnier описал такие же образования как ознобленную волчанку (*lupus perthio*), предполагая, что данное заболевание является разновидностью красной волчанки. В 1897 г. норвежский ученый С.Р.М. Voeck у ряда больных наблюдал на коже лица, рук, ног и туловища инфильтраты различных размеров красного или желто-коричневого цвета, местами атрофического характера. Важная заслуга в идентификации различных поражений при саркоидозе принадлежит

шведскому врачу I.N.S. Schaumann, который в 1917 г. определил саркоидоз как доброкачественный лимфогранулематоз.

В течение ряда лет никто не подозревал об общности трех дерматозов — болезни Мортимер (Гетчинсона), ознобленной волчанки Бенъе-Теннесона и описанного позднее саркоида Бека.

#### *Описание клинического случая*

В дерматовенерологическое отделение диспансера в июле 2010 г. поступила больная Г., 50 лет, с жалобами на распространенные высыпания на коже верхних и нижних конечностей, коже спины, которые сопровождались незначительным зудом. В течение последних 2 мес беспокоила слабость, повышение температуры тела до 39 °С в вечернее время. Болеет с февраля 2010 г. По месту жительства был установлен диагноз: токсидермия. Проведена общепринятая дезинтоксикационная и гипосенсибилизирующая терапия, которая эффекта не дала. В анамнезе — вирусный гепатит. Страдает хроническим бронхитом, хроническим бескаменным холециститом, хроническим гастритом, хроническим пиелонефритом. При поступлении на коже верхних и нижних конечностей, коже спины имеется большое количество бугорковых элементов с четкими границами от 0,5 до 1,0 см в диаметре, плотной консистенции, возвышающихся над уровнем кожи, красного, синюшного и коричневого цвета. При диаскопии — желтовато-бурое окрашивание. Клинический диагноз при поступлении: саркоидоз мелко- и крупноузловковый.

Клинический анализ крови: Нб — 118 г/л, эр. —  $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, цв. п. — 0,78; ретикулоциты — 0,6; тромбоциты —  $314 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты —  $4,0 \cdot 10^9$ /л; нейтрофилы палочкоядерные — 2 %, сегм. — 64 %, эоз. — 1 %, лимф. — 31 %, СОЭ — 35 мм/ч.

Анализ крови на ревмопробы и острофазовые пробы: АСЛ-0 — отриц.; РФ резко полож. 1 : 32 (N — отр.), СРБ — резко полож., 1 : 32 (N — отр.); серомукоид — 25,0 ед. (N — 3–5 ед.); сиаловая кислота — 4,61 ммоль/л (N — 1,8–2,47 ммоль/л); аспиринный тест — 54,1 ед. (N — 2–10 ед.). Печеночные пробы: тимоловая — 7,0, билирубин общий — 58,35 мкмоль/л, билирубин прямой — 21,3 мкмоль/л, АЛТ — 0,125 мкмоль/л, АСТ — 0,625 мкмоль/л. УЗИ ОБП: жировой гепатоз 1-й ст.; хронический бескаменный холецистит; уплотнение паренхимы поджелудочной железы.

Смежными специалистами поэтапно проведено углубленное обследование больной для исключения или подтверждения системного саркоидоза, а также проведения дифференциальной диагностики с синдромом Лёфгрена.

Обзорная рентгенография ОГК от 4.08.2010 г.: легочные поля без очаговых и фокусных теней; легочной рисунок в средних и нижних отделах уплотнен, несколько деформирован; корни уплотнены с несколько размытыми полициклическими контурами; куполы диафрагмы и синусы без особенностей; тень сердца расширена влево. МСКТ органов грудной клетки от 10.08.2010 г.: с обеих сторон преимущественно по ходу центральных бронховаскулярных пучков и в субплевральных областях определяются множественные мелкие (2–4 мм), четко очерченные узелки, справа в средней доле участок уплотнения типа матового стекла за счет ячеистого фиброза; легочные сосуды и бронхи неравномерно утолщены; скопление жидкости в плевральных полостях не определяется, нет признаков плевральных утолщений; главные бронхи с обеих сторон без особенностей; средостение расположено по центру; определяются множественные увеличенные паратрахеальные, парааортальные, бифуркационные и корневые лимфоузлы. Заключение: КТ-картина более характерна для проявлений саркоидоза. Консультация фтизиопульмолога: ОПТД: саркоидоз, легочно-медиастинальная форма, активная фаза. Консультация пульмонолога ОКБ: диагноз: саркоидоз легких, верхнегрудных лимфатических узлов II, активная фаза. ДН III ст.

Таким образом, правильно верифицированные признаки саркоидоза кожи позволили за короткий период выявить поражение саркоидозом легких, внутригрудных лимфатических узлов и назначить своевременное лечение.

Организационные лечебно-профилактические мероприятия должны включать квалификационное своевременное выявление больных саркоидозом как с кожными, так и системными его проявлениями, обеспечение данным пациентам поэтапного углубленного обследования у врачей-интернистов с целью дальнейшего правильного их лечения в условиях крупных пульмонологических отделений или в дифференциально-диагностических отделениях противотуберкулезных диспансеров.

І.І. Стасюк, О.В. Суканець, Н.Г. Вірстюк

Івано-Франківський національний медичний університет

## Клінічна ефективність фототерапії в лікуванні вітиліго

**В**ітиліго — захворювання невідомого походження, при якому відбувається руйнування меланоцитів і розвивається спотворююча пацієнта депігментація шкіри. Така патологія спостеріга-

ється у 1 % населення, в 50 % випадків захворювання дебютує у віці до 20 років.

Метою дослідження було вивчити ефективність використання вузькосмугового ультрафіолетового

променя спектра В (УФВ) з довжиною хвилі 311 нм у комплексній терапії вітиліго.

Матеріали і методи. Було обстежено 15 хворих на вітиліго з терміном захворювання від 2 до 10 років (8 жінок віком від 20 до 35 років; 3 чоловіки віком від 30 до 40 років; 4 підлітки). Фототерапію проводили тричі на тиждень, курс — 30 процедур, при початковій дозі 0,2–0,3 Дж/см<sup>2</sup> (залежно від фототипу шкіри) з подальшим збільшенням дози від 1 % до 30 % залежно від терапевтичного ефекту та переносності пацієнтом процедури.

Результати дослідження. Після проведення курсу

фототерапії у 8 (53,3 %) хворих спостерігали повну репігментацію депігментованих вогнищ, у 7 (46,6 %) часткову (на 70 %) репігментацію. У підлітків ефект лікування відзначено на 4–5 процедур швидше порівняно з дорослими.

Висновки. За результатами дослідження фототерапія з використанням УФВ (311 нм) є високо-ефективним методом комплексного лікування хворих на вітиліго.

Перспективами подальших досліджень є вивчення впливу УФВ на патогенетичні ланки захворювання з оцінкою віддалених результатів.

А.А. Васишлин, Ю.П. Архапчев, В.А. Юрків

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев  
ОАО «Завод «Химреактивкомплект», Московская обл., г. Старая Купавна  
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

## Перспектива применения в дерматологии и косметологии нового лечебно-косметического средства, в состав которого входит высокоочищенный березовый деготь

Деготь березовый, обладающий кератопластическим, антисептическим, противопаразитарным, подсушивающим, противовоспалительным, противозудным, заживляющим действием, давно используют как в чистом виде, так и в составе готовых лекарственных препаратов для лечения многих кожных болезней.

Шампунь с дегтем — удобная лекарственная форма для лечения некоторых заболеваний с расположением очагов поражения на волосистой части головы. Используется для лечения себореи и псориаза. В настоящее время многие отечественные и зарубежные компании выпускают подобные лекарственные и косметические средства. Однако используемый в отечественном производстве деготь березовый и особенно используемый в зарубежном производстве каменноугольный деготь содержат большое количество полициклических аро-

матических углеводородов (ПАУ), обладающих сильными канцерогенными свойствами

В предлагаемом новом лечебно-косметическом средстве (шампунь) используется высокоочищенный березовый деготь (производства «Укрзооветпромстач»). В его составе практически полностью отсутствуют ПАУ.

Шампунь наносят на волосы, размыливают и смывают так же, как во время мытья обычными (нелечебными) шампунями. Процедуру повторяют 2 раза. Частота мытья может быть привычной для больного (обычно 2–3 раза в неделю). После мытья допускается применение бальзама-ополаскивателя или кондиционера, по выбору больного.

В процессе лечения чешуйки становятся мельче или исчезают, уменьшаются покраснение кожи и жирность волос, исчезают зуд, ощущение стягивания после мытья.

Я.А. Гончарова, К. Суид

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

## Возможности применения дерматоскопии при постановке диагноза воспалительных дерматозов

В последние годы в дерматологии появились новые многообещающие методы диагностики, такие как дерматоскопия, электронная эпимикроскопия, которые с успехом используют для дифференциальной диагностики меланокитарных новообразований кожи. Дерматоскопия в некоторых случаях является хорошей альтернативой гистологическому исследованию, при этом имеет бесспорные

преимущества, так как является неинвазивным методом. Дерматоскопия может быть применена для диагностики воспалительных дерматозов, особенно при атипичных их формах. Однако на сегодняшний день семиотика дерматоскопии воспалительных дерматозов разработана недостаточно, отсутствуют диагностические алгоритмы, что заставляет дерматологов вплотную заняться этой проблемой.

Целью нашего исследования было определение места дерматоскопии в первичном осмотре пациентов с воспалительными дерматозами, изучение преимуществ его использования при постановке диагноза.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 29 пациентов (20 женщин и 9 мужчин в возрасте от 21 до 47 лет), консультированные по поводу следующих воспалительных дерматозов: псориаз (5 пациентов), экзема (10), себорейный дерматит (9), дискоидная красная волчанка (4), красный плоский лишай (1). Всем пациентам было проведено дерматоскопическое исследование с помощью дерматоскопа Hiene Delta 20 (Германия). В 23 (79,31 %) случаях было проведено гистологическое исследование.

Результаты и обсуждение. Изучение дерматоскопии псориатических очагов показало, что дерматоскопическая картина отличается в зависимости от локализации очага поражения. Так, в очагах на волосистой части головы отмечена перифолликулярная гиперпигментация, очаги десквамации имели мутный, непрозрачный оттенок, при этом стержень волоса изменен не был. Капилляры имели вид завитков, глобул, точек.

Псориатические очаги на туловище имели вид шелушащихся плотных и непрозрачных бляшек, волосистой стержень также имел нормальный вид, без дистрофических изменений, однако без перифолликулярной гиперпигментации. Капилляры имели вид точек и глобул, расположенных равномерно, которые становились менее заметны при удалении от центра к периферии очага.

При дерматоскопии очагов себорейного дерматита в очагах на волосистой части головы отмечались очаги шелушения, однако, в отличие от псориатических очагов, они были прозрачны, то есть пропускали преломляющийся свет. В области отверстий волосяных фолликулов формировалось подобие пробок, перифолликулярная пигментация отсутствовала. Капилляры в очагах были расширены, располагались параллельно коже. В 2 случаях имел место гломерулярный аспект.

В пациентов наблюдались следующие дерматоскопические изменения: на общем розовом фоне единичные красные точки, сосудистый рисунок соответствовал таковому нормальной кожи (сосуды располагались параллельно коже), шелушение с мутным налетом.

Дерматоскопия очагов красной волчанки показала нормальную архитектуру капиллярной сети, которая визуализировалась отдельными фокусами, чередующимися с зонами депигментации с нечеткими границами, наблюдали плотные пробки в устьях волосяных фолликулов. Общая дерматоскопическая картина создавала аспект «грязной кожи».

При дерматоскопии очагов красного плоского лишая отмечалась четкая сетка Уикхема и симптом «черного перца», описанный в литературе.

Таким образом, дерматоскопия как метод диагностики атипичного течения хронических воспалительных дерматозов представляет особый интерес и может в перспективе стать методом дополнительного исследования на амбулаторном приеме дерматолога.

Т.О. Литинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Роль та місце дихальних тестів у дерматології

Впровадження принципів доказової медицини зумовлює зростання вимог до верифікації діагнозу з максимальним використанням сучасних, високоінформативних, точних, швидких і бажано неінвазивних методів дослідження. Створено нові методики лабораторної діагностики, які дозволяють уточнити, доповнити, а у деяких випадках і переглянути ключові моменти етіології, патогенезу та лікування низки захворювань.

Захворювання органів травлення є однією з найбільш поширених причин ініціації та підтримання низки хронічних дерматозів (ХД) у людини. Оптимізація медичної допомоги цим хворим, зокрема підвищення ефективності лікування, зниження частоти рецидивів та мінімізація негативних реакцій і ускладнень під час та після лікування, неможлива без застосування сучасних методів обстеження.

Одним з останніх принципово нових та перспективних досягнень у гастроентерології стало впровадження так званих дихальних тестів (вугле-

цеві, водневі), для яких характерна висока інформативність, чутливість, неінвазивність, специфічність, простота та безпечність виконання та, що дуже важливо, абсолютна безболісність для пацієнтів. Дихальні тести (ДТ) широко застосовують у світі та Україні, проте більшість фахівців-дерматологів не знайомі з цими методами, їхніми діагностичними можливостями та методиками проведення.

Серед вуглецевих ДТ найбільш відомим є <sup>13</sup>C-уреазний дихальний тест, визнаний Всесвітньою гастроентерологічною асоціацією як «золотий стандарт» для діагностики гелікобактерної інфекції шлунка. Ця інфекція ускладнює клінічний перебіг низки ХД (розацеа, колівидне облісіння, кропив'янка тощо), зумовлює тимчасовий терапевтичний ефект, є причиною формування у таких пацієнтів резистентності до традиційної терапії.

<sup>13</sup>C-метацетиновий дихальний тест використовують для оцінки функціонального стану печінки. Він дає змогу виявити патологічні порушення в

гепатобілярній системі навіть за відсутності клінічних виявів захворювання. Метацетиновий тест значно перевищує можливості біохімічного дослідження крові. Особливого значення цей тест набуває у разі безсимптомного перебігу захворювання, стертої клінічної картини, за відсутності патологічних порушень чи при сумнівних результатах вивчення біохімічних показників.

<sup>13</sup>C-змішаний тригліцеридний та <sup>13</sup>C-крохмальний дихальні тести використовують для діагностики та лікування захворювань підшлункової залози, зокрема для визначення активності панкреатичної ліпази та амілази в просвіті кишечника, вони дозволяють контролювати ефективність замісної терапії.

<sup>13</sup>C-октаноевий дихальний тест. Не лише гастроентерологічні, а й ендокринні, онкологічні захворювання, целіакія, деякі алергодерматози, захворювання сполучної тканини, тривалий прийом медикаментів, старечій вік супроводжуються порушеннями моторно-евакуаторної функції травного каналу взагалі та шлунка зокрема. Своєю чергою порушення моторно-евакуаторної функції шлунка спричиняють погіршення абсорбції пероральних лікарських речовин та втрату контролю над їх рівнем. Виявлені за допомогою цього тесту порушення моторно-евакуаторної функції шлунка є підставою для призначення хворому препаратів з прокінетичною активністю. Він також дозволяє оцінити ефективність і адекватність призначеної терапії.

Останніми роками як «золотий стандарт» для діагностики лактозної, фруктозної, сорбітової недостатності, синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), швидкості транзиту по тонкому кишечни-

ку широко використовують водневі дихальні тести, які дозволяють не тільки виявити зазначені порушення, а й контролювати ефективність лікування.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, приблизно 90 % населення мають різноманітні порушення мікрофлори кишечника, яка є складовою частиною мікроекології організму людини. Доведено важливу роль мікрофлори в процесах травлення та роль порушень мікроекології у формуванні низки захворювань шкіри.

СНБР характеризується заселенням мікроорганізмами тонкої кишки (в нормі мікрофлора виявляється лише в проксимальних відділах кишечника) і, як наслідок, — порушенням ферментативних процесів, синтезу вітамінів тощо. Крім того, мікроорганізми виробляють багато біологічно активних речовин та продуктів життєдіяльності, зокрема токсини і ферменти, які, порушуючи місцевий імунний захист слизового шару кишечника і потрапляючи у кров, впливають на імунні клітини та макрофаги, модифікують імунологічну реактивність організму людини.

Незважаючи на те, що СНБР завжди має вторинний характер, санація інфекції сприяє ремісії патологічного процесу. Саме за допомогою водневого дихального тесту можна легко виявити СНБР, призначити адекватне лікування та контролювати його ефективність.

Таким чином, використання дихальних тестів значно розширює можливості обстеження хворих на ХД із супутньою патологією органів травлення, сприяє ранній та точній діагностиці, дозволяє призначити адекватне, контрольоване лікування і, як наслідок — підвищити ефективність терапії та знизити відсоток рецидивів.

О.Ю. Побережник

Поликлініка ГУМВСУ Харьковской области, Харьков

## Лечение хронических пиодермитов

Одной из сложных и актуальных проблем современной дерматологии является терапия хронических пиодермитов. Несмотря на наличие многочисленных методов терапии, имеется много сложных и неразрешенных аспектов, лечение больных с различными инфекционно-бактериальными заболеваниями кожи требует комплексного применения различных лекарственных средств. Антибиотикотерапии отводят важную роль в лечении таких больных. Традиционно всегда применяли пенициллины и их полусинтетические аналоги, довольно часто — тетрациклины, аминогликозиды и макролиды и значительно реже — рифампицины. Выбор рациональной антибиотикотерапии больных хроническими пиодермитами основывается на учете чувствительности возбудителя, выделенного из очагов поражения, к применяемым антибиотикам.

В последнее время значительно увеличилось количество резистентных микроорганизмов, выделяемых из гнойно-воспалительных очагов. Одна из основных причин — широкое и часто необоснованное применение антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов. Характерно, что антибиотикорезистентные штаммы отличаются более выраженной вирулентностью и токсичностью. Учитывая важность и актуальность проблемы, постоянно ведется поиск и создаются новые, более эффективные антибактериальные средства. В последние годы в клинической практике стали использовать производные фторхинолонов, которые постепенно заняли лидирующее положение среди огромного арсенала антимикробных препаратов.

Фторхинолоны — высокоактивные синтетические вещества из класса хинолонов, обладающих свойством ингибировать ДНК-гиразу. Препаратам

этої групи свойственна висока антибактериальна активність в отношении широкого спектра мікроорганізмів, хороше проникнення в органи і ткани, біодоступність, низка токсичність. Однак данна група лікарських засобів рекомендується к применению только у взрослых больных.

Фторхинолоны зарекомендовали себя как высокоактивные средства с широким диапазоном показателей для лечения различных инфекционных заболеваний и гнойно-воспалительных процессов в клинической практике, в частности в хирургии, урологии, гинекологии.

Нами изучена эффективность применения фторхинолонов при хронических пиодермиях.

Медикаментозную терапию проводили после всестороннего обследования пациентов с учетом клинических данных, динамики иммунологических и биохимических тестов, качественного и количественного состава патогенной микрофлоры, выделенной из очагов поражения.

Проведенные исследования показали высокую обсемененность кожных покровов стафилококками и стрептококками. При изучении антибактериальной активности была отмечена высокая устойчивость микрофлоры к пенициллинам и макролидам. Слабая чувствительность проявлялась в отношении аминогликозидных антибиотиков и рифампицина. Высоко чувствительной патогенная микрофлора была к фторхинолонам, особенно к норфлоксацину,

ципрофлоксацинам и офлоксацинам. Однако чувствительность к данным препаратам в пределах видов значительно варьировала. Это объяснялось свойствами штамма и физико-химическими свойствами фторхинолонов.

Больным с обострением кожной патологии и часто рецидивирующими формами пиодермитов назначали в основном «Цифран» и «Занозин». У 90 % больных отмечено выздоровление при применении препарата в первые 5 дней по 500 мг 3 раза в сутки, а последующие — по 2 раза в сутки. Больным с неглубокими пиодермитами и хроническими формами назначали норфлоксацин по 400 мг 2 раза в сутки. При этом клиническая эффективность отмечена у 95 % больных.

Опыт клинического применения фторхинолонов при хронических пиодермитах показал, что данная группа препаратов обладает широким спектром бактерицидного действия, пролонгированным постантибиотическим эффектом и низкой вероятностью развития резистентности у патогенной микрофлоры, не вызывает побочных эффектов, не угнетает иммунитет, не вызывает перекрестной аллергии, обладает минимальным риском развития дисбактериоза.

В настоящее время фторхинолоны являются серьезной альтернативой высокоэффективным антибиотикам широкого спектра действия и рекомендуется их применение при инфекционно-бактериальных заболеваниях кожи различной этиологии.

П.В. Бардов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Деякі методи дослідження стану шкіри у косметології

Косметологія є суто науковою дисципліною, ким зумовлені принципи поступовості та обережності при наданні косметологічної допомоги. Косметологи та хірурги не в змозі вирішити радикально проблеми старіння. Вони змушені займатися корекцією візуальних змін конституціональних особливостей, зовнішніх ознак старіння організму, вторинних косметичних вад шкіри та їхньою профілактикою.

Зовнішній вигляд шкіри зумовлений її кольором, малюнком, складом та співвідношенням складових водно-ліпідної мантії, еластичністю, тургоном, а також станом придатків шкіри.

Для вибору тактики ведення пацієнтів з косметичними вадами та при побудові програм їхньої корекції необхідно провести деякі дослідження.

Корнеометрія, дослідження транс-епідермальної втрати води та з'ясування електропровідності шкіри дозволяють оцінити стан водного балансу шкіри. Себуметрія, візуалізаційний тест та газохроматографічний аналіз дають змогу оцінити ліпідний баланс шкіри. Мексаметрію та хромаметрію застосовують для вивчення процесів, по-

в'язаних з фотостарінням шкіри. Дослідження мікроциркуляції у шкірі проводять за допомогою лазерної доплеровської флуометрії. Топографію шкіри досліджують методом оптичної профілометрії та за допомогою спеціальних комп'ютерних програм. Луцнення шкіри вивчають за допомогою фарбування лусочок на відбитках на клейких стрічках. Оптичну когерентну томографію, ультразвукову мікроскопію та магнітно-резонансну томографію шкіри (з роздільністю 0,86 мм) застосовують для вивчення внутрішніх структур шкіри. Метод вібраційної реоеластографії, поперечної та поздовжньої деформації, акустичний метод використовують для з'ясування механічних властивостей шкіри.

При наданні косметичної допомоги, адекватної стану шкіри та її придатків, необхідно застосовувати наведені вище методи досліджень. Якщо косметолог спирається тільки на свій «багатий досвід» або на суб'єктивну думку пацієнта стосовно необхідності тієї чи іншої процедури, то це може спричинити не поліпшення, а погіршення стану шкіри та її придатків.

В.І. Степаненко, В.В. Короленко

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ

## Нанобіотехнології в косметичній дерматології: сучасний стан проблеми та перспективи

**Н**анобіотехнології — це провідні технології третього тисячоліття, що мають величезний потенціал для інноваційного розвитку медицини. Відповідна галузь медицини, що вивчає можливості їхнього застосування, має назву «наномедицина». Предметом досліджень у наномедицині є питання молекулярної медицини, зокрема геноміки, протеоміки, біоінженерії. У перспективі — отримання й використання так званих нанороботів та інших молекулярних пристроїв для діагностики і лікування захворювань на клітинному та субклітинному рівнях.

Нанотехнології та наноматеріали використовують для виробництва багатьох косметичних продуктів, зокрема й зволожувальних та сонцезахисних засобів, засобів по догляду за волоссям, макіяжу. Усі найбільші виробники косметики використовують наноматеріали у своїх продуктах. За оцінкою Єврокомісії, в 2006 р. 5 % косметичної продукції містили наночастинки.

Застосування наноматеріалів у косметичних продуктах є предметом тривалої дискусії. Вивча-

ється і широко обговорюється проблема безпечності таких продуктів.

У косметичній медицині нині є два головних напрями використання нанотехнологій. Перший — застосування наночастинок як УФ-фільтрів. Діоксид титану ( $TiO_2$ ) та оксид цинку ( $ZnO$ ) є головними складовими таких продуктів. Другий напрям — доставка лікарських та косметичних засобів, для чого використовуються майже 20 видів транспортних систем: ліпосоми, ніосоми, етосоми, новасоми, солідні ліпідні наночастинки (solid lipid nanoparticles), наноструктуровані ліпідні носії (nanostructured lipid carriers), аквасоми, фотосоми, трансферосоми. Запропоновано використовувати у косметології нанокристали, наноемульсії, дендримери.

Показано здатність прискорювати ріст волосся та індукувати нові волоссяні фолікули за допомогою фулеренів, що може виявитися ефективним засобом боротьби з втратою волосся.

Потребують подальшого поглибленого вивчення медиками, хіміками, фізиками, біологами ефективність і безпечність нових наноматеріалів.

В.Є. Ткач<sup>1</sup>, О.В. Присяжний<sup>1</sup>, М.І. Мулик<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Івано-Франківська обласна психіатрична лікарня № 3

## Психодерматологічні стани у хворих на шизофренію: проблеми та перспективи

**П**атологія шкіри, її перебіг та характер залежать, без сумніву, від загального стану організму, функції його органів і систем. Виняткове значення має центральна нервова система, розлади якої є тлом для виникнення багатьох захворювань людини, в тому числі дерматологічних. Нерідко дерматологи при лікуванні хворих, особливо на хронічні дерматози, звертаються по допомогу до невропатологів і психіатрів або ж самостійно призначають седативні та психотропні ліки.

Нами обстежено 110 пацієнтів (43 жінки і 67 чоловіків) з шизофренією віком від 23 до 62 років. Тривалість шизофренії становила від 3 до 27 років. Хворих спільно оглядали дерматолог і психіатр, проводили загально-клінічні дослідження крові, сечі, крові на цукор, кал на яйця глистів. За можливістю дані анамнезу уточнювали у близьких родичів. Для виключення хвороб внутрішніх органів при відповідних показаннях проводили УЗД, досліджували біохімічні показники. При виявленні у

хворих цукрового діабету, тяжкої патології внутрішніх органів, нирок, глистяної інвазії, які могли бути тлом для виникнення дерматозів, ми не включали їх у групу дослідження.

Результати обстеження показали, що у таких хворих часто мають місце психодерматологічні стани. До них ми віднесли свербіж шкіри, невротичні екскоріації, емоційну кропив'янку, патомімії, паразитарну маячню (синдром Берса — Конрада — Екбома). Серед обстежених нами хворих у 12,7 % був свербіж, невротичні екскоріації виявили у 8,1 %. Емоційна кропив'янка турбувала 5,6 % хворих, патомімії діагностували у 2,3 %, а синдром Берса — Конрада — Екбома — у 6,3 %. У 11 хворих виявлено поєднання дерматозів, найчастіше свербіж та невротичні екскоріації.

При аналізі клінічних та анамнестичних даних виявлено певні закономірності: психодерматологічні стани (особливо патомімії та паразитарна маячня) мали місце у хворих з тривалістю шизофренії

понад 10 років, переважно у хворих старшого віку. При загостренні шизофренії клінічні вияви дерматозу стають більш маніфестними. У 6 хворих пси-

ходерматологічні стани були початком шизофренії. Основними лікувальними засобами для хворих були антидепресанти.

В.Є. Ткач<sup>1</sup>, М.Є. Присяжна<sup>2</sup>, М.Ю. Курган<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Кіровоградський обласний дерматовенерологічний диспансер

## «Кліран цинк гель» у комплексній терапії вугрової хвороби

Лікування вугрової хвороби залишається актуальною проблемою. Ефективність лікування залежить від патогенетично обґрунтованого призначення медикаментів системної і місцевої дії. Своєчасне кваліфіковано призначене лікування, особливо зовнішня терапія, дають змогу запобігти розвитку тяжких форм дерматозу, підвищити якість життя пацієнтів.

В арсеналі лікаря-дерматолога і косметолога є достатня кількість препаратів місцевої дії, направлених на зниження секреції сальних залоз, нормалізацію процесів кератинізації і комедоноутворення. Практично всі вони мають антибактеріальну і протизапальну дію. Поряд із лікувальними властивостями зазначені препарати спричиняють подразнення, гіперемію, лущення, сухість.

У 2009 р. на вітчизняному ринку з'явився препарат «Кліран цинк гель» (фірма Ranbaxy), до складу якого входить кліндоміцин цинку, ацетат, пропіленгліколь, етанол, гідроксиетилцелюлоза, натрію гідрооксид. Кліндоміцин бактеріостатично діє на мікроорганізми, що спричиняють вугрові висипи, цинк гальмує секрецію сальних залоз і запобігає резорбції антибіотика в кров та можливості його системної дії. Інші допоміжні складники препарату мають виражену протизапальну і кератиноцитрегулюючу дію.

Ми застосували «Кліран цинк гель» у комплексній терапії 42 хворих. 18 з них мали папулопустульозну форму, 24 — абсцедуючу. Загальна терапія передбачала призначення тетрациклінів (фоксициклін, «Юнідокс», моноциклін) або азитроміцину («Сумамед»). Враховуючи роль гриба маласезія в патогенезі вугрової хвороби та ймовірність виникнення кандидозу при тривалому прийомі антибіотиків усім хворим призначали «Ітракон» (фірма «Фармак»). «Кліран цинк гель» наносили на уражену шкіру 1 раз на добу (ввечері) протягом 2—3 міс. Позитивний клінічний результат ми відмітили вже на 14—15-ту добу після застосування препарату. Помітно регресували папули і пустули, зменшувалися гіперемія і себорейні явища. Виражену динаміку щодо зникнення вугрових елементів ми спостерігали до 8 тиж. Побічної дії препарату не відзначили, лише 7 хворих скаржилися на сухість шкіри у місці нанесення гелю після 2 міс його застосування.

Порівнюючи ефективність комплексної терапії (антибіотики) і місцевої («Кліран цинк гель») слід відмітити, що клінічне видужання наставало на 2—3 тиж раніше у групі хворих, які одержували «Сумамед» по 250 мг через добу впродовж 4 тиж.

Отже, «Кліран цинк гель» є препаратом вибору для зовнішньої терапії вугрової хвороби.

О.Є. Федоренко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Вплив лікування у кабінеті штучного мікроклімату «Соляна печера» на психоемоційний статус хворих

Екзема належить до найрозповсюдженіших хронічно-рецидивуючих захворювань шкіри неінфекційного походження. Згідно з повідомленнями різних авторів, такі хворі становлять до 20—25 % серед стаціонарних хворих дерматологічних відділень. Статистичні дослідження останніх років свідчать про стрімке зростання захворюваності на екзему в усіх країнах світу. Однією з основних причин як виникнення, так і загострень екзема вважається емоційний стрес. Домінуюча роль психологічної травми у виникненні сверблячих та алергійних дерматозів відома давно. Так само і про зворотний взаємозв'язок

психоемоційної сфери і шкірного захворювання знають як медичні психологи, так і дерматологи. На думку А. Rook і D. Wilkinson, якщо не враховувати емоційний фактор при дерматологічному захворюванні, то у кожного другого хворого терапевтична допомога буде малоефективною. Виходячи з відомої ефективності лікування atopічного дерматиту аерозолями кам'яної солі в камерах штучного мікроклімату, було вирішено вивчити вплив цього методу лікування на стан психоемоційної сфери хворих на екзему.

Під спостереженням на клінічній базі Київського міського шкірно-венерологічного диспан-

серу перебували 22 хворих на істинну екзему віком від 20 до 46 років, з тривалістю захворювання від 6 до 60 міс. 8 пацієнтів відмічали в анамнезі наявність значущого нервового стресу як причини виникнення захворювання, а 14 — як основну причину загострення. Усі обстежені нами пацієнти отримували немедикаментозне лікування у кабінеті штучного мікроклімату «Соляна печера» протягом 2 тиж, основним діючим фактором якого був лікувальний вплив дрібнодисперсного аерозолу реліктової кам'яної солі. Курс лікування складався з 12–14 процедур з щоденним перебування пацієнтів у штучному мікрокліматі протягом 45–60 хв.

Оцінку ефективності лікування проводили, враховуючи як клінічні вияви зміни дерматологічного статусу, так і зміну самооцінки суб'єктивного стану у процесі лікування. Психоемоційний стан оцінювали шляхом аналізу заповнених хворими тестів — індексу якості життя дерматологічних хворих (DLQI). Цей спеціалізований метод скринінгового обстеження хворих є досить новим для вітчизняної дерматовенерології, хоча в багатьох європейських

країнах він широко застосовується протягом останніх двох десятиріч.

У процесі лікування спостерігали помітні зміни у психоемоційному статусі хворих, що виявлялося як зменшенням виразності суб'єктивних симптомів захворювання, так і зміною самооцінки якості власного життя. Так, зменшення відчуття свербіжжю спостерігалось на 3-й день, а повне зникнення на 8–9-й день. Загальне поліпшення соматичного стану — на 6–7-й процедурний день. Цифрове значення індексу якості життя у кінці курсу також підвищувалося майже на третину. Крім того, всі хворі відмітили поліпшення сну та помітне ослаблення дратівливості і тривожності. Найзначніші зміни у самооцінці свого стану спостерігали у хворих, у яких анамнестично простежувався взаємозв'язок загострень екземи з психоемоційними переживаннями. Отримані нами результати дають підставу рекомендувати ширше використовувати зазначений метод немедикаментозного лікування при комплексній терапії хронічних дерматозів.

О.Є. Федоренко, Л.О. Федоренко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Деякі особливості психологічного реагування людей з патологією шкіри

У виникненні неадекватного психологічного реагування (НПР) дерматологічних хворих відіграє роль як власне раптова поява шкірної висипки (розеол, папул, пустул, вузлів), яка до того ж часто супроводжується печією й свербіжем, так і поступові зміни в нервовій системі, пов'язані з переважно хронічно рецидивуючим характером перебігу таких соматичних виявів. Значний вплив на виникнення НПР мають також «зовнішні» психогенні фактори (реакція на хворобу рідних, знайомих, госпіталізація, зміна соціального статусу). Приблизно у кожного другого хворого на псоріаз, алергічний дерматит, екзему, мікоз при їхньому хронічному перебігу спостерігаються ті або інші зміни поведінки, настрою, відношення до оточуючих людей: підвищена дратівливість і швидка стомлюваність, зайва емоційність, конфліктність. Така дратівливість в окремих випадках може переходити в напади невмотивованого гніву. Для хворих з синдромом Кушинга внаслідок змушеного тривалого прийому гормонів особливо характерними є труднощі у спілкуванні з оточенням. Вони дуже примхливі, непостійні в реакціях, пред'являють безліч іпохондричних скарг, схильні до порушення рекомендацій щодо їхнього лікування й режиму харчування, досить недисципліновані, часто конфліктують. У таких хворих почуття туги може змінюватися дратівливістю, а іноді озлобленістю; апатія змінюється ейфорією або нав-

паки; зрідка спостерігається стан деперсоналізації. У деяких хворих на шкірну патологію, особливо часто в підлітків, формуються такі психологічні риси, як підозрілість або відверта зневага до своїх дефектів шкіри (бравада як своєрідна компенсаторна реакція). Поводження таких людей переважно характеризується або соціальною активністю, коли підліток у такий спосіб домагається в середовищі, що його оточує, певної компенсації за помітну всім патологію своєї шкіри, або явною пасивністю, з тенденцією до самоізоляції від «ворожого» середовища спілкування в школі, ліцеї, технікумі. Набута дерматологічна патологія на відкритих ділянках тіла найчастіше спостерігаються в людей, фізично й психічно активних і цілком соціально повноцінних. Із клінічних спостережень відомо, що психоемоційна реакція особистості на появу тієї або іншої висипки починає виявлятися вже в гострий період (у перші години й дні після її появи) і може помітно підсилюватися згодом, залежно від виду й ступеня косметичного дефекту, спричиненого її появою, а також залежно від віку, статі, особливостей темпераменту й характеру, соціального статусу, прогнозу щодо працездатності й соціальної адаптації. На всіх етапах як лікування, так і наступних реабілітаційних заходів лікар обов'язково повинен проводити психотерапію з урахуванням особистісних особливостей хворого, психологічного й емоційного стану.

О.Є. Федоренко

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ

## Психотерапевтичний вплив у процесі лікування екземи

Використання вербальної психотерапії у комплексному лікуванні хворих на екзему зумовлено об'єктивно існуючим поєднанням соматичних, психологічних та соціальних факторів розвитку цієї патології. Частка кожного з цих компонентів суттєво відрізняється як від ступеня виразності самих клінічних виявів, так і від преморбідної акцентуації характеру хворого і зумовленого нею типу психологічного реагування у ситуації розвитку патологічного соматичного ураження шкіри. Отже, тактика професійного поведіння лікаря-дерматолога у кожному конкретному випадку з урахуванням цього повинна бути індивідуальною та ґрунтуватися на деонтологічно виваженій поведінці всіх медпрацівників ШВД, чіткій організації відповідного реабілітаційно-відновлювального режиму та проведенні конкретних психотерапевтичних заходів. Загальновідомою є думка, що психотерапія не має прямого впливу на клінічні вияви дерматологічної патології запального характеру, але й «чистих» морфологічних уражень, що мають виняткову місцевий характер, також не існує. Кожна дерматологічна патологія характеризується низкою притаманних їй функціонально-динамічних нейроендокринних регуляторних механізмів. У характері та виявах психологічної реакції хворої людини на ту чи іншу соматичну патологію обов'язково виявляються її особистісні преморбідні акцентуації характеру, соціальний статус, темперамент, тип особистісного реагування в ситуації хвороби. До того ж хронічно-рецидивуючий характер ерітематозно-папульозних висипань на відкритих ділянках шкіри у жінок та чоловіків працездатного віку зумовлює суттєве порушення їх звичної соціальної адаптації в суспільстві. Така дезадаптація відбивається на міжособистісних відносинах як у трудовому колективі, так і в малих соціальних групах неформального спілкування, на знайомствах і товаришуванні, родичах, членах сім'ї. Вона так чи інакше погіршує якість життя хворого не тільки через свербіж та висипання на шкірі, а й через зумовлену ними наявність певних психологічних обмежень у спілкуванні майже в усіх соціально значущих для хворої особи колективах. Наявний досвід лікування екземи дає змогу зробити висновок, що з деонтологічних позицій у дерматологічній клініці найбільш доцільними та ефективними є такі напрями психотерапії:

1. Вплив лікаря-дерматолога ШВД на особистість хворого з метою зміни реакції як на сам факт захворювання, так і на установку на лікування, а також на корекцію масштабу психологічного сприйняття, зумовленого наявністю на шкірі висипки. Такий вплив можна здійснювати лише тоді,

коли відомі головні риси внутрішньої картини хвороби, яка склалася у конкретного хворого екземою.

2. Достатньо ефективний психокорегуючий вплив на функціонально-невротичний компонент тривожності варто здійснювати лише після попереднього з'ясування лікарем як ступеня виразності таких переживань, так і типу психологічного реагування особи на наявну у неї соматичну патологію.

3. Вербальна взаємодія на рівні малої соціальної групи людей, де хворий переважно має соціально та психологічно значущі міжособистісні стосунки. Сімейно-трудова реадaptaція хворих та психокорекція у різних групах і ситуаціях, що передбачає як відповідну корекцію особистісних взаємовідносин, так і соціально-трудова адаптацію з урахуванням характеру, локалізації та розповсюдженості по тілу висипань.

Власне саму психокорекцію доцільно проводити поетапно, розпочинаючи з підготовчого етапу, метою якого є встановлення позитивного психологічного контакту з хворим. На седативно-мобілізуєчому етапі, який зазвичай займає 2–3 тиж, хворого необхідно заспокоїти, створивши у нього адекватне психологічне ставлення до наявного соматичного стану. Досить ефективним різновидом такого психотерапевтичного впливу є стандартне аутогенне тренування. Такі сеанси індивідуальної психокорекції ефективні лише у разі абсолютного психотерапевтичного контакту і при повній довірі лікареві. Мету цього етапу можна вважати успішно досягнутою, лише якщо внаслідок його проведення пацієнт свідомо стає активним учасником власного лікувально-відновного процесу. Наступний етап психокорекційного впливу полягає в активній психосоціальної реадaptaції особистості хворого. При цьому головною метою є корекція рентних особистісних позицій, нормалізація особистісних сімейних відносин, формування адекватних психосоціальних установок. На цьому етапі можна успішно застосовувати практично всі методи і прийоми раціональної психотерапії залежно від конкретних особистісних обставин психологічної дестабілізації хворого. Заключний етап передбачає завдання з формування лікувальної перспективи разом з «моральною ортопедією» і цілеспрямованим вибором потрібної життєвої позиції. Це здійснюється не одномоментно, а шляхом постійної і послідовної корекції негативних рис особистості (нерішучість, збудливість, конфліктність, тривожність), деонтологічно вивіреного надання хворому інформації про його лікування, характер і значущість призначених процедур-маніпуляцій, про значущість поступової нормалізації тих чи інших соматичних порушень та розсмоктування висипань.

Клінічний досвід лікування хворих на екзему дає підстави вважати, що впровадження зазначених немедикаментозних методів терапевтичного впливу в звичну схему медикаментозного та фізіотерапевтичного лікування сприяє не тільки зменшенню свербіжу та висипань, а значною мірою зменшує ві-

рогідність виникнення повторних рецидивів, прискорює клінічне одужання, зумовлює помітно адекватніше психологічне реагування переважно хронічно хворих пацієнтів на наявність на їхній шкірі так званих чергових висипань, тобто помітно підвищує якість їхнього життя.

О.Є. Федоренко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Психологічні аспекти діяльності дерматовенеролога

**Ф**актично будь-яка соматична патологія позначається не тільки на біологічній структурі людини, а й обов'язково на психологічній: змінюється характер, настрій, емоційне тло, волюва сфера такої особистості. Особливо наочно це виявляється при хронічно рецидивуючому перебігу багатьох шкірних захворювань, особливо якщо вони супроводжуються свербіжем або печією відповідних ділянок шкіри. Професійна діяльність дерматовенеролога вимагає не тільки щоденного використання спеціальних клінічних знань і вмінь, а й передбачає обов'язкове врахування психологічних особливостей особистісного реагування хворих на наявну патологію, вміння в обов'язковому порядку оцінювати й брати до уваги як особистість кожного пацієнта, так і загальний стан його здоров'я, умови й спосіб життя, реальні можливості виконання рекомендацій в амбулаторних умовах.

Дерматовенеролог повинен чітко усвідомлювати, що психологічна реакція особистості на захворювання залежить від низки факторів: характеру соматичного захворювання, його розвитку й гостроти, особливостей лікування, ставлення до цього захворювання тих, хто оточує пацієнта (родичів, друзів, знайомих), уявлень хворого про своє захворювання та його прогноз, преморбідного стану хворого і його інтелекту. Все більше клініцистів вважа-

ють, що більшість дерматологічних патологій є психосоматичними захворюваннями, тобто тими захворюваннями, суттєвою причиною виникнення й подальшого розвитку яких є свідомість, розум захворілої особистості, а отже, є нагальна потреба в раціональному мисленні в період розвитку в неї соматичної хвороби. Ситуація потребує також психокоригуючого впливу лікаря при виникненні соматичного захворювання. В цей час у кожної людини виникає нова для неї життєва ситуація, в якій вона змушена «підбудувати» як своє ставлення до нових обставин життя, так і до самого себе в цих обставинах (внутрішню картину захворювання). Є 4 рівні психологічного відображення соматичного захворювання в психіці: 1 рівень — чутливий, рівні відчуттів; 2 рівень — емоційний, пов'язаний з різними видами реагування на вияви як окремих симптомів соматичного захворювання, так і на нього в цілому та його очікувані наслідки; 3 рівень — інтелектуальний, пов'язаний з уявою й знанням людини про своє захворювання, роздумами про його причини й можливі соціальні наслідки; 4 рівень — мотиваційний, пов'язаний з певним психологічним ставленням людини до свого захворювання, зі зміною поведінки й способу життя, активізацією діяльності щодо повернення й збереження здоров'я в прийнятних межах.

В.Є. Ткач, М.Р. Падучак, В.З. Чемний, І.І. Стасюк

Івано-Франківський національний медичний університет

## Реабілітація хворих з хронічними дерматозами на курорті «Черче»

**В**ажливим етапом у комплексній терапії хворих з хронічними дерматозами є реабілітація їх в умовах курорту. Такий комплексний підхід до лікування як стаціонар-курорт значною мірою подовжує ремісію, покращує перебіг хвороби. Проте здійснити цей принцип терапії в повному обсязі для більшості хворих нині неможливо через фінансові проблеми пацієнтів та недостатню кількість спеціалізованих (дерматологічних) санаторно-курортних лікувальних установ. У зв'язку з цим доцільно вико-

ристовувати непрофільні курорти місцевого значення, де патологія шкіри не є протипоказанням до санаторного лікування. Одним з таких курортів на Прикарпатті є «Черче». Основними показаннями для лікування на цьому курорті є хвороби суглобів, периферичної нервової системи. Як природний фактор на курорті застосовують торф'яні грязі сульфатно-гідрокарбонатно-кальцієво-магнієвого типу з мінералізацією 1,84–2,55, рН — від 7,2 до 7,4. Окрім грязей, на курорті для бальнеотерапії викорис-

товують потужні сірководневі джерела зі значним (до 100 мг/л) вмістом сірководню. В переліку показань для лікування на курорті «Черче» патологій шкіри немає. Однак щорічно в санаторіях курорту лікується від 150 до 180 хворих на хронічну екзему, нейродерміт, свербіж, псоріаз, найчастіше хвороби шкіри є супутніми, проте у групі хворих, які лікуються за курсівками, вони часто є основними.

Аналізуючи історії хвороби за останніх 10 років ми відмітили зростання кількості дерматологічних хворих із суглобовим псоріазом, свербіжем, вогнищевим нейродермітом, хронічними екземами. На тлі гіпосенсибілізуючої терапії хворі одержували сірководневі ванни, аплікації торф'яних грязей. Курс лікування тривав від 18 до 24 днів. 72 % хворих закінчували лікування зі значним поліпшенням, 17 % — з поліпшенням, 11 % — мали незначний ефект. Близько 30 % хворих через 1–2 роки повторно оздоровлювалися на курорті «Черче». Після санаторно-курортного лікування хворі відмічають суттєве подовження ремісії, при рецидивах зменшується гострота запалення. Виражений лікуваль-

ний ефект ми спостерігали у хворих на «закоренілий» і артропатичний псоріаз, вогнищевий нейродерміт, вогнищеву склеродермію, рогову екзему. Зазвичай зі значним поліпшенням закінчували лікування в санаторії хворі, яких направляли туди невдовзі після стаціонарного або амбулаторного медикаментозного лікування.

Одержані дані переконують нас в ефективності комплексної терапії за принципом стаціонар-курорт. Наш багаторічний досвід дозволяє рекомендувати для реабілітації хворих на хронічні дерматози місцеві непрофільні санаторно-курортні оздоровниці, які мають кліматичні, бальнеологічні лікувальні природні фактори. Такий підхід до оздоровлення населення дасть можливість розробити цілісну програму диспансеризації дерматологічних хворих. При реорганізації системи охорони здоров'я асоціації дерматологів необхідно розробити і внести пропозиції щодо впровадження принципу стаціонар-курорт у лікування хворих на хронічні дерматози, відновлення спеціалізованих дерматологічних санаторно-курортних оздоровниць.

Н.Г. Вірстюк

Івано-Франківський національний медичний університет

## Зміни шкіри у хворих на первинний біліарний цироз

Актуальність проблеми первинного біліарного цирозу (ПБЦ) зумовлена його прогресуючим перебігом з розвитком цирозу печінки. Проте в практичній медицині ПБЦ діагностується надзвичайно рідко. Тому важливим є вивчення змін шкіри для ранньої діагностики ПБЦ і вибору раціональної терапії.

Метою роботи було вивчити характер змін шкіри, термін їх появи у хворих на ПБЦ та їхній зв'язок з метаболічними порушеннями.

Матеріал і методи. Обстежено 32 хворих на ПБЦ (8 (25,0 %) чоловіків і 24 (75,0 %) жінки), серед яких було 9 (28,1 %) осіб молодого і 23 (71,0 %) зрілого віку. Тривалість захворювання становила  $(3,42 \pm 1,75)$  року. ПБЦ діагностували за наявності клінічних та біохімічних маркерів внутрішньопечінкового холестази, антимитохондріальних антитіл у сироватці крові та морфологічних критеріїв ураження внутрішньопечінкових жовчних протоків.

Результати. В обстежених хворих виявлено жовтяницю чи субіктеричність склер (78,1 %), свербіж шкіри і розчухи (87,5 %), наявність гіперпігментацій (34,4 %), ксантелазм (25,0 %) та судинних зірочок (28,1 %), що супроводжувалося розширенням внутрішньопечінкових жовчних протоків та потовщенням їхніх стінок за даними УЗД (96,9 %).

Свербіж шкіри у 20 (62,5 %) хворих був причиною звернення по медичну допомогу, у 26 (81,3 %) — першою клінічною ознакою захворювання. За

2 роки до появи жовтяниці свербіж шкіри відзначали 10 (31,3 %) хворих, наявність гіперпігментацій — 6 (18,8 %), за 1 рік — 15 (46,8 %) і 5 (15,6 %) хворих відповідно, за 6 міс — решта хворих.

Виявлено підвищення активності лужної фосфатази у 3,8 разу ( $p < 0,05$ ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) — у 4,9 разу ( $p < 0,05$ ), збільшення вмісту в крові холестерину у 1,93 разу ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів — у 3,6 разу ( $p < 0,05$ ),  $\beta$ -ліпопротеїдів — у 2,4 разу ( $p < 0,05$ ). Отже, найбільш характерним для хворих на ПБЦ було збільшення показників активності лужної фосфатази, ГГТП і вмісту в крові тригліцеридів.

У хворих на ПБЦ переважало збільшення активності АСТ над АЛТ, показник Де Рітіса становив  $(1,51 \pm 0,12)$ , що вказує на некротичний характер цитолізу гепатоцитів. Вміст білірубину в сироватці крові збільшувався в 4,85 разу ( $p < 0,05$ ) за рахунок прямої фракції.

Висновки. Клінічні вияви ПБЦ на шкірі характеризуються жовтяницею чи субіктеричністю, свербіжем шкіри і розчухами, наявністю гіперпігментацій, ксантелазм та судинних зірочок, причому поява свербіжу шкіри і гіперпігментацій у більшості випадків є найбільш ранніми виявами захворювання. Для ПБЦ характерним є поєднання змін шкіри з біохімічними виявами внутрішньопечінкового холестази у вигляді збільшення активності лужної фосфатази, ГГТП та вмісту в крові тригліцеридів і білірубину.

# Інфекції, що передаються статевим шляхом

В.І. Степаненко<sup>1</sup>, Б.Т. Глухенький<sup>2</sup>, Р.А. Степаненко<sup>1</sup>, Т.С. Коновалова<sup>1</sup>, О.Ю. Туркевич<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Інститут медицини праці АМН України, Київ

<sup>3</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## Перспективи застосування нановісмуту в терапії пізніх форм сифілісу

**Н**анотехнології та наномедицина відкривають нові перспективи в різних галузях наукової та прикладної діяльності.

Нанотехнологія — це дослідження і технологічні розробки на атомному, молекулярному чи макромолекулярному рівнях у шкалі розмірів приблизно від 1 до 100 нм.

Наномедицина досліджує доцільність застосування матеріалів нанотехнологій у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування захворювань з контролем біологічної активності отриманих продуктів чи медикаментів.

Також проводяться інтенсивні наукові дослідження, спрямовані на отримання наночастинок низки металів, зокрема міді, заліза, срібла, золота, вісмуту, титану, магнію та ін.

Важливим напрямом нанофармакології є застосування наночастинок як субстанцій для створення нових медикаментів, а також розробка нанопрепаратів з утворенням комплексу між відомими лікарськими засобами і наночастинами, що сприятиме їх глибшому проникненню у вогнища патологічного процесу.

Нановісмут має переваги над звичайними препаратами (вісмуту нітрат, вісмуту субнітрат та ін.). Токсичність нановісмуту у кілька раз менше за таку відповідних солей. Наночастинки, введені в організм, виявляють пролонговану дію. Це пов'язане з властивістю наночастинок вісмуту впливати на клітинному і молекулярному рівні.

Уведення вісмуту у сифілідологічну практику розпочалося на початку 1930-х, після публікацій, які вказували на високу терапевтичну дію вісмутівих сполук у лікуванні сифілісу. У наступні десятиліття препарати вісмуту отримали широке визнання як ефективні протисифілітичні засоби.

До 1960-х методика лікування сифілісу передбачала проведення хронічно-переміжної схеми (комбіноване призначення антибіотиків пеніцилінового ряду і препаратів вісмуту).

У подальшому препарати солей вісмуту поступово було виключено зі схем лікування сифілісу і впроваджено безперервну (перманентну) схему лікування сифілісу препаратами групи пеніциліну без застосування препаратів вісмуту.

На сучасному етапі основними лікарськими препаратами, які застосовують для етіотропного лі-

кування сифілісу, є пеніцилін та його дюрантні препарати. В Україні використовують такі препарати біосинтетичного пеніциліну: бензилпеніциліну натрієву сіль, бензилпеніциліну новокаїнову сіль; препарати бензатинбензил пеніциліну («Біцилін-1», «Екстенцилін», «Ретарпен»); комбіновані препарати пеніциліну («Біцилін-3», («Біцилін-5»).

Разом з тим великі надії, які покладали на пеніцилін дерматовенерологи, справдилися не повністю. Клінічний досвід свідчить про необхідність підвищення разових та курсових доз пеніциліну, що є доказом поступового зростання резистентності блідкої спірохети до дії цього препарату.

Крім регресу клінічних виявів сифілітичної інфекції, основним критерієм ефективності етіотропної терапії є показники серологічних реакцій зв'язування комплекта (РЗК) і мікропреципітації (РМ). Під впливом етіотропної (специфічної) терапії відбувається ерадикація блідих спірохет з організму хворого, що сприяє клінічному одужанню та негативації антитільної відповіді, тобто комплексу серологічних реакцій. Разом з тим, як свідчить клінічний досвід, у частини хворих після лікування сифілісу не відбувається повної негативації серологічних реакцій. Згідно з даними різних авторів, кількість таких хворих після лікування водорозчинним пеніциліном становить від 2 до 10 %.

В останнє десятиліття проблема серорезистентності як у світі в цілому, так і в Україні набуває особливої актуальності. Це пов'язано з досить високим рівнем захворюваності на сифіліс, а також з введенням дюрантних препаратів бензатин пеніциліну («Екстенцилін», «Ретарпен») у лікування цієї інфекції.

Перші результати широкого застосування дюрантних препаратів бензатин пеніциліну («Екстенцилін», «Ретарпен») були досить оптимістичними. «Екстенцилін» і «Ретарпен» є ефективними при лікуванні ранніх форм сифілісу (первинний, вторинний свіжий). Серорезистентність після застосування цих препаратів у лікуванні ранніх форм сифілісу становила, за даними деяких авторів, від 1,7 до 10 %, тобто не перевищувала відповідних показників при лікуванні хворих водорозчинним пеніциліном. Разом з тим, при застосуванні «Екстенциліну» в лікуванні вторинного рецидивного та раннього скритого сифілісу серорезистентність реєстрували

у 49 і 57 % хворих відповідно. Вказується також, що негати́вація серореакцій через 2–2,5 року після лікування цим препаратом вторинного рецидивного і раннього скритого сифілісу зафіксована лише у 70 і 77 % хворих відповідно.

Останніми роками з'явилися публікації, автори яких вказують на випадки раннього розвитку нейросифілісу у хворих, які лікувались «Екстенциліном» або «Ретарпенном» при вторинному рецидивному та ранньому скритому сифілісі. Це пояснюється недостатнім проникненням відповідних антибіотиків у спинномозкову рідину.

На сучасному етапі додаткове специфічне лікування при серорезистентності рекомендується проводити водорозчинним пеніциліном. Останніми роками при серорезистентності застосовують також антибіотик цефалоспоринового ряду 3-го покоління — цефтриаксон. Крім цього, при серорезистентності окремі дослідники рекомендують проводити додаткове комбіноване лікування, зокрема із застосуванням антибіотика широкого спектра дії — доксицикліну або антибіотика пеніцилінового

ряду — ампіциліну, а також паралельних автотрансфузій крові, опромінених ультрафіолетом та призначенням гепатопротекторів, зокрема препарату «Ессенціале форте».

Проте згідно з результатами клінічних спостережень запропоновані нині додаткові методи специфічної терапії серорезистентності є недостатньо ефективним, що потребує пошуку нових терапевтичних засобів або залучення вилучених зі схем лікування сифілісу понад двадцять років тому препаратів вісмуту.

Ураховуючи доведену у минулі десятиліття до сьогодення високу етіотропну (трепонемоцидну) дію препаратів вісмуту («Бійохіно», «Бісверол», «Пентабісмол»), розробка та впровадження у сифілологічну практику цих засобів, синтезованих із залученням новітніх нанотехнологій, відкриває нові терапевтичні горизонти щодо підвищення ефективності антибіотикотерапії при лікуванні хворих на пізні форми сифілісу та запобігання розвитку серорезистентності, що має важливе медичне і соціальне значення.

М.Р. Анфілова, І.Н. Лященко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

## Дисфункція судинного ендотелію в патогенезі сифілітичної інфекції

Незважаючи на численні наукові дослідження, проблема сифілітичної інфекції залишається актуальною не тільки для дерматовенерології, а й для багатьох суміжних спеціальностей. Адже реакція організму людини на проникнення збудника сифілісу — блідої трепонеми — складна та багатопланова. Після контакту з хворим на сифіліс зараження може і не відбутись, а може спостерігатись класичний або безсимптомний перебіг захворювання. Іноді розвиваються пізні форми набутого сифілісу з ураженням внутрішніх органів, нервової, кісткової, серцево-судинної та інших систем. Проведені сучасні електронно-мікроскопічні дослідження дозволили встановити, що вже на ранніх стадіях сифілітичної інфекції найбільш уражуються нервовий апарат та судинна сітка з прилеглими ділянками сполучної тканини. За даними багатьох авторів, ранні сифілітичні аортити можуть виникати вже через кілька місяців після зараження. Ураження *vasa vasorum* перебігає за типом облітеруючого ендартеріїту, у зв'язку з чим ранні аортити, як і сифілітичні ураження внутрішніх органів, є нестійкими та повністю зникають під впливом специфічної терапії. У випадках несвоєчасного та неповноцінного лікування патологічний процес повільно прогресує, супроводжуючись розвитком у судинах специфічних змін. У судинах мікроциркуляторного русла шкіри хворих на

ранній сифіліс спостерігається стаз крові, накопичення змінених еритроцитів. В субендотеліальному просторі відмічено інфільтрацію мононуклеарними клітинами, в адвентеційній оболонці судин виявлено скупчення блідих трепонем, розташованих ззовні та всередині клітини. Таким чином, при дії різних пошкоджуючих агентів на ендотелій судин (інфекційних, обмінних, імунокомплексних) розвивається патологічний процес, який характеризується явищами ендотеліальної дисфункції.

Дослідження останніх років істотно змінили уявлення про роль ендотелію судин у загальному гомеостазі. Виявилось, що ендотелій синтезує велику кількість біологічно активних речовин, що відіграють важливу роль у багатьох процесах у нормі та за патології (у гемодинаміці, гемостазі, імунних реакціях, регенерації та ін.). Наявність такої великої ендокринної активності ендотелію дало підставу D. Antomucci, L.A. Fitzpatrick (1996) назвати його «ендокринним деревом». Дисфункція ендотелію має значення в розвитку тромбозів, неангіогенезу, ремоделюванні судин, внутрішньосудинної активації тромбоцитів та лейкоцитів. Переважання порушення тієї чи іншої функції ендотелію залежатиме від локалізації патологічного процесу, переважання тих чи інших медіаторів запалення, наявності гемодинамічних зсувів.

Отже, ендотелій судин — це не просто напів-проникна мембрана, яка забезпечує цілісність судини, а й активний орган, дифузно розсіяний по всіх тканинах. Функція цього органа полягає в збалансованому виділенні регуляторних субстанцій, які контролюють роботу багатьох систем організму.

Результати сучасних досліджень дають підставу вважати, що ендотеліальна дисфункція — один

з найважливіших незалежних факторів ризику при діабеті, атеросклерозі, гіпертонії, сепсисі, злоякісних новоутвореннях та деяких інфекційних захворюваннях. Отже, дослідження патогенезу дисфункції судинного ендотелію при сифілітичній інфекції є надзвичайно актуальним та перспективним і, можливо, дасть змогу відкрити ще один аспект механізму складного взаємозв'язку збудника сифілісу та організму людини.

С.В. Захаров<sup>1</sup>, В.К. Захаров<sup>1</sup>, А.Д. Дюдюн<sup>1</sup>, О.А. Ковальська<sup>2</sup>, О.Г. Скотаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Дніпропетровська державна медична академія

<sup>2</sup>КЗ «Дніпропетровська міська лікарня № 17»

## Обмін ліпідів у хворих на сифіліс

Добре відомим є той факт, що позитивність серологічних тестів на сифіліс зумовлена участю ендогенних ліпідів, але це питання залишається до кінця не з'ясованим у сучасній сифілідології.

Ми дослідили основні параметри ліпідного обміну у хворих на сифіліс: рівень загальних ліпідів, холестерину, тригліцеридів,  $\beta$ -ліпопротеїдів, вільних жирних кислот, фосфоліпідів у сироватці крові і мембранах клітин, ліпопротеїдів високої та низької щільності, вміст  $\alpha$ -холестерину. До груп порівняння були включені практично здорові особи віком від 20 до 40 і понад 40 років.

На підставі проведених досліджень виявлено такі порушення ліпідного обміну у хворих на сифіліс:

- підвищений рівень холестерину, загальних ліпідів,  $\beta$ -ліпопротеїдів, ліпопротеїдів високої та

- низької щільності, найбільш суттєвим було підвищення вмісту загальних ліпідів і тригліцеридів. Такі зміни, на нашу думку, виникають унаслідок специфічного процесу в печінці;

- значні порушення вмісту фосфоліпідів у мембранах еритроцитів, можливо, внаслідок цитопатичної дії блідої трепонеми на мембрану клітин, що супроводжується вивільненням фосфоліпідів внаслідок впливу антифосфоліпідних антитіл. Отримані дані можуть свідчити про певну роль, яку відіграють фосфоліпіди у механізмах формування серопозитивності;

- суттєве зниження вмісту неетерифікованих жирних кислот, що може бути по'язано з активністю метаболічних процесів самої блідої трепонеми.

Г.И. Мавров, Н.В. Счисленок, А.Л. Гутнев, О.М. Бродская

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков  
Городской кожно-венерологический диспансер № 2, Харьков

## Реакция пассивной гемагглютинации в серологической диагностике сифилиса

В Украине сохраняется эпидемическая обстановка по заболеваемости сифилисом. В последние годы отмечается снижение заболеваемости сифилисом (все формы) с 77,1 в 2001 г. до 20,0 на 100 тыс. населения в 2009 г. При этом произошло перераспределение его клинических форм: увеличение доли бессимптомного сифилиса и сифилиса со стертой клинической картиной. Лидирующие позиции занимает ранний сифилис, отмечается устойчивый рост его латентных форм (так, в 2001 г. латентные формы составляли 40 %, а в 2008 г. — 53,8 %). Также отмечается рост поздних форм сифилиса за указанный период, интенсивный показатель (на 100 тыс. населения) вырос с 0,4 до 1,0. Все это диктует необходимость совершенствования диагностики данного заболевания.

В настоящее время в Украине для серодиагностики сифилиса используют комплекс серореакций (КСР), который включает реакцию связывания комплемента (РСК) и микрореакцию преципитации (МР), реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), реже — РИТ и ИФА. В последнее время для диагностики сифилиса используют метод реакции пассивной гемагглютинации (РПГА).

С целью изучения диагностических возможностей РПГА в качестве скрининг-теста были обследованы больные проктологического отделения (66 человек), неврологического отделения — 23 человека, гинекологического отделения — 31 человек, беременные (108), роженицы и новорожденные (26), пациенты психиатрической больницы (39). Всего было обследовано 293 человека. При проведении скри-

нинга были получены позитивные результаты у 31 пациента. Этим пациентам был проведен полный комплекс серодиагностики, который включал РСК, РИФ, ИФА. После анализа клинико-анамнестических данных были поставлены следующие диагнозы: 23 человека — сифилис в анамнезе, 6 — впервые установлен диагноз раннего скрытого сифилиса и 1 — сифилис поздний скрытый. Выявлена неспецифическая серопозитивность у 5 пациентов, у которых были получены положительные результаты КСР, при отрицательных значениях специфических тестов (РПГА, РИФ, ИФА). Изучение скрининговых возможностей РПГА-теста свидетельствует о высокой выявляемости больных сифилисом и лиц,

перенесших сифилис в прошлом, что имеет важное анамнестическое значение, особенно для пациентов гинекологических отделений, беременных и рожениц. Особое значение РПГА-тест имеет для диагностики сифилитической инфекции, которая протекает бессимптомно и при отрицательных значениях нетрепонемных тестов. РПГА-тест позволяет быстро (в течение 30—40 мин) и достоверно провести дифференциальную диагностику в сложных случаях. С учетом современных клинико-эпидемиологических особенностей сифилиса и эффективности методов диагностики (РПГА и ИФА) необходимо широкое внедрение их в практику лабораторной службы Украины.

В.Г. Радионов<sup>1,2</sup>, А.В. Шатилов<sup>1</sup>, В.Н. Любимцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Луганский областной дерматовенерологический диспансер

<sup>2</sup>Луганский государственный медицинский университет

## Обсуждение клинического протокола по оказанию медицинской помощи детям с подозрением на врожденный сифилис

В последние годы в нашей стране наблюдается снижение уровня заболеваемости сифилисом. Так, в Луганской области в 2009 г. заболеваемость сифилисом по сравнению с пиковым ее подъемом в 1997 г. снизилась почти в 8 раз и составила 24,2 случая на 100 тыс. населения. Вместе с тем уровень заболеваемости ранним врожденным сифилисом (ВС) в Луганской области не только не снизился, но даже вырос и составил 2,9 случая на 100 тыс. детского населения в 2009 г. против 2,4 в 1997 г., что свидетельствует о неблагоприятной ситуации с профилактикой его возникновения (своевременное выявление и адекватное лечение беременных, инфицированных сифилисом).

Заболеваемость ВС является прежде всего социальной проблемой, для решения которой необходима координация деятельности различных ведомств и структур законодательной и исполнительной власти.

Казалось бы, весьма актуальным и своевременным в этом отношении явилась разработка и утверждение приказом МЗ Украины № 769 от 23.10.2009 г. «Клинического протокола оказания медицинской помощи детям с подозрением на врожденный сифилис», который должен определять и регулировать все аспекты организации и оказания квалифицированной медицинской помощи детям с подозрением на ВС. Вместе с тем, анализ данного документа позволяет утверждать, что в нем отсутствует четкий алгоритм этапности и сроков проведения обследования ребенка при подозрении на ВС, а это с практической точки зрения очень важно для врачей различного профиля, участвующих в диагностике и лечении выявленной патологии у конкретного ребенка.

По нашему мнению, в протокол необходимо включить четкий, понятный любому практическому врачу алгоритм с указанием конкретных исполнителей в соответствующих структурных подразделениях лечебно-профилактических учреждений (родильное отделение, реанимация новорожденных, отделение патологии новорожденных, кожно-венерологический диспансер и др.), указать ответственных за выполнение рекомендованных методов диагностики и оговорить сроки проведения тех или иных диагностических исследований.

Нуждаются в уточнении организационные моменты проведения ряда диагностических исследований при подозрении на ВС, в первую очередь таких как обнаружение *T. pallidum* в темном поле или методом ПЦР в условиях родильного отделения и других отделений, не входящих в структуру дерматовенерологических учреждений, специфического окрашивания или флюоресцентного свечения антител для выявления возбудителя сифилиса, методика лабораторного тестирования на сифилис у мертворожденных детей и ряд других.

По нашему мнению, в рассматриваемом документе совершенно необоснованно из перечня диагностических обследований при подозрении на ВС, который был оговорен «Стандартами диагностики и лечения болезней, передающихся половым путем» (приказ МЗ Украины № 286 от 07.06.2004 г. «Об усовершенствовании дерматовенерологической помощи населению Украины»), исключены требования проведения исследования общего анализа мочи и биохимического исследования крови, консультации невропатолога, педиатра, офтальмолога (варианты 3 и 4 «Протокола»).

Вызывает возражение такой диагностический критерий сравнения количественных показателей степени позитивности серологических реакций у новорожденного и матери при диагностике ВС, как «нетрепонеменные серологические титры у новорожденных в 4 раза больше, чем материнские». Ведь в ряде случаев и у матери, и у ребенка могут быть высокие количественные показатели РСК с кардиолипидным антигеном, при этом некоторые из таких детей вообще не подпадают ни под один из имеющих в протоколе вариантов лечения (например, мы наблюдали детей, матери которых до родов не были серологически обследованы на сифилис, клинических проявлений сифилиса не наблюдалось ни у матери, ни у ребенка, однако серологические показатели РСК у новорожденного в высоких титрах превышали аналогичные у матери, но кратность такого превышения составляла только 2 раза, например, 1 : 160 у новорожденного и 1 : 80 у матери).

Необходимо юридически четко определить, какой диагноз установлен у ребенка при назначении ему лечения: либо это ВС (коды по МКБ-10 А.50.0—А.50.9.), либо это профилактическая антибиотикотерапия (код Z.29.2).

Использование в предложенных схемах лечения у новорожденных бензатинбензилпенициллина G (варианты 3 и 4 «Протокола»), который в Украине зарегистрирован под торговой маркой «Ретарпен», совершенно не согласуются с противопоказаниями, изложенными в инструкции по применению последнего, согласно которой этот препарат назначается детям только старше 12 лет.

Кроме того, считаем необоснованным уменьшение длительности антибиотикотерапии водорастворимыми препаратами пенициллина до 8 дней при 3-м варианте лечения. Кто и на основании чего установил указанный срок? Такая длительность пенициллинотерапии при подозрении на ВС не предусмотрена «Европейским пособием по лечению сифилиса», а согласно «Рекомендациям по лечению сифилиса для Российской Федерации» профилактическое лечение водорастворимым пенициллином новорожденных составляет не менее 10 дней.

К сожалению, в протоколе совершенно не оговорены схемы лечения позднего ВС, отсутствуют альтернативные методы лечения при непереносимости препаратов пенициллина, не указаны конкретные сроки проведения клинико-серологического контроля и критерии снятия ребенка с диспансерного учета, нет рекомендаций по врачебной тактике в случаях длительно сохраняющихся позитивных результатов серологических показателей крови после проведенного лечения.

Таким образом, считаем необходимым в ближайшие сроки создать рабочую группу из числа ведущих специалистов-дерматовенерологов для пересмотра и уточнения ряда положений обсуждаемого документа с учетом клинико-эпидемиологических особенностей ВС в Украине, адаптации различных методов его диагностики к нашему практическому здравоохранению, отечественного опыта лечения и диспансерного наблюдения за детьми, рожденными от инфицированных сифилисом матерей.

Д.В. Радионов<sup>1,2</sup>, Ю.В. Семиряд<sup>1</sup>, В.Н. Любимцева<sup>1</sup>, Б.А. Коноводов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Луганский областной дерматовенерологический диспансер

<sup>2</sup> Луганский государственный медицинский университет

## Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с серорезистентностью

Значительный рост заболеваемости сифилисом в Украине за последнее десятилетие, пик которой отмечен в 1977 году, к настоящему времени предопределил проблему серорезистентности как состояния, свидетельствующего о неполноценной микробиологической санации организма. Несмотря на то, что причины серорезистентности многогранны и требуют дальнейших углубленных исследований, взаимосвязь ее с использованием дюранных препаратов пенициллина очевидна.

В период с 2000 по 2002 г. под нашим наблюдением находилось 135 пациентов, которые получили дополнительное лечение, из них 14 — с диагнозом серорецидив (СРД), 121 — серорезистентность (СР). Анализ анамнеза заболевания показал, что согласно действующей инструкции МЗ Украины от 1995 г. 91 (67,4 %) больной получал лечение «Би-

циллином-5», 23 (17,0 %) — «Экстенциллином», 14 (10,3 %) — бензилпенициллином, 7 (5,1 %) — «Бициллином-3». Из них у 31 (15,5 %) пациента был установлен диагноз сифилиса вторичного рецидивного, остальным — сифилис скрытый ранний. При уточнении конфронтационных данных выяснилось, что у 83 (61,4 %) больных предполагаемая давность заражения к моменту лечения составляла более 6 мес, у 19 (14,0 %) — более 1 года. У остальных пациентов предположительные сроки заражения к моменту лечения уточнить не представлялось возможным. Дополнительное лечение бензилпенициллином (один курс), согласно той же инструкции, получали 43 (31,8 %) пациента (I группа: СРД — 4, СР — 41). Вторая группа пациентов получала лечение согласно новым методическим рекомендациям Института дерматологии и

венерологии АМН Украины от 2001 г. Из них 64 (47,4 %) получали 2 курса, 28 (20,7 %) — 3 курса дополнительного лечения. Лечение пенициллином G получали 33 (24,4 %) больных, прокаин-пенициллином G — 51 (37,7 %), бензилпенициллина натриевой солью — 8 (5,9 %) пациентов. Дальнейший клинико-серологический контроль показал, что негитивация КСР, РИБТ, РИФ в течение 1–1,5 лет

после дополнительного лечения наступила в I группе у 14 (32,0 %), во II — у 78 (84,7 %) пациентов. Причем к окончанию последнего курса лечения негитивация отмечена у 11 (11,9 %) человек II группы. Проведенные наблюдения, по нашему мнению, подтверждают необходимость и целесообразность проведения 2–3 курсов дополнительного лечения вышеуказанной категории пациентов.

В.Г. Радионов<sup>1</sup>, А.В. Шатилов<sup>1</sup>, В.Н. Любимцева<sup>1</sup>, Т.В. Поддубко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Луганский областной дерматовенерологический диспансер

<sup>2</sup>Луганский государственный медицинский университет

## Эпидемиологические аспекты и особенности некоторых клинико-серологических показателей у беременных, инфицированных сифилисом

Проведен анализ ряда клинико-серологических показателей у 42 беременных в возрасте от 17 до 32 лет, инфицированных сифилисом. Сроки беременности на момент установления диагноза сифилиса составляли от 3–4 до 37–38 нед. Всем женщинам исследуемой группы при установлении диагноза проводили клиническое обследование и лабораторное тестирование на сифилис методами комплекса серологических реакций (КСР), реакций иммунофлюоресценции (РИФ) и реакции мобилизации бледных трепонем (РИБТ).

В нозологической инфраструктуре превалировали скрытые формы сифилиса, которые были диагностированы у 36 (85,7 %) беременных, при этом у 30 из них (83,3 % от всех беременных со скрытым сифилисом) был установлен диагноз раннего и у 6 (16,7 %) — позднего скрытого сифилиса. У 6 (14,3 %) женщин был установлен диагноз вторичного рецидивного сифилиса. Ранние манифестные формы сифилиса (сифилис первичный, вторичный свежий) зарегистрированы не были.

Положительные результаты КСР зарегистрированы у 41 (97,6 %) женщины, при этом для беременных, инфицированных сифилисом, были характерны низкие титры реакций связывания компонента с кардиолипидным антигеном, а при использовании специфических серологических тестов (РИФ, РИБТ) не всегда удавалось своевременно диагностировать сифилис у беременных и провести дифференциальную диагностику с ложноположительными серологическими реакциями. Впервые положительные результаты серологического исследования крови на сифилис были зарегистрированы у женщин исследуемой группы в сроке беременности 17,7–18,7 ( $\pm 1,2$ ) недели, а диагноз сифилиса беременным в среднем был установлен при сроке беременности 21,3–22,3 ( $\pm 1,1$ ) недели.

Преобладание скрытых форм сифилиса у беременных и необходимость проведения серологичес-

кого тестирования в динамике обусловило среднюю длительность диагностического периода ( $3,6 \pm 0,5$ ) недели, что явилось причиной назначения специфической терапии у большинства женщин уже только во второй половине беременности. При изучении ряда эпидемиологических аспектов сифилиса у 42 беременных нами установлено, что средний их возраст составил ( $24,7 \pm 0,75$ ) года. Городскими жителями являлись 36 (85,7 %) женщин, в сельской местности проживали 6 (14,3 %). По социальному статусу 22 (52,4 %) женщины считали себя домохозяйками, 8 (19,1 %) — работали в частно-предпринимательских структурах, 4 (9,5 %) — были служащими, 3 (7,1 %) — рабочими, 2 (4,8 %) учились в средних и высших учебных заведениях, 3 (7,1 %) — нигде не работали и не учились. У подавляющего большинства женщин исследуемой группы (37, или 88,1 %) сифилис был выявлен акушерами-гинекологами, тогда как только у 5 (11,9 %) беременных — дерматовенерологами.

Несмотря на высокий процент привлечения к обследованию постоянных половых партнеров таких женщин (31 человек, или 73,8 %) сифилис среди этих лиц был диагностирован только у 5 (16,1), в том числе в 2 случаях диагноз сифилиса у постоянного полового партнера беременной устанавливали в результате привлечения его к обследованию как полового партнера этой женщины, а у 26 мужчин результаты клинико-серологического обследования на сифилис были отрицательными, что составляет 83,9 % от всей группы постоянных половых партнеров беременных, инфицированных сифилисом. У 14 беременных (33,3 %) вероятный источник заражения не был разыскан и привлечен к обследованию.

Настораживает тот факт, что в 19 (45,2 %) случаях при неоднократных опросах и проведении повторных бесед в отношении выявления контактных лиц и вероятного источника заражения как эти женщины, так и их постоянные половые партнеры

категорически отрицали какие-либо другие половые связи, кроме как друг с другом, при этом результаты клинико-лабораторного обследования постоянных половых партнеров этих женщин были отрицательными.

С.В. Унучко, Т.В. Губенко

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

## Сифилис у беременных: особенности специфической терапии

Лечение сифилиса у беременных на современном этапе должно предотвращать развитие врожденного сифилиса, обладать хорошей переносимостью, возможностью терапии в условиях дневного стационара, быть экономичным и доступным. Целью нашего исследования было изучение эффективности лечения беременных, больных сифилисом, пенициллином G в сочетании с бензатинпенициллином и водорастворимой натриевой солью бензилпенициллина с учетом клинико-серологических особенностей заболевания. Нами было обследовано и пролечено 153 беременных женщины, больных сифилисом, в возрасте от 17 до 39 лет. Сифилис первичный был установлен у 4 (2,6 %), вторичный — у 28 (18,3 %), в том числе у 4 (2,6 %) — сифилис вторичный свежий, у 24 (15,7 %) — сифилис вторичный рецидивный. У 97 (62,6 %) был выявлен сифилис ранний скрытый, у 24 (15,7 %) — сифилис поздний скрытый. Лечение беременных, больных сифилисом, проводили в условиях стационара после подтверждения диагноза положительными серологическими реакциями крови и/или обнаружением бледных трепонем.

Больные были распределены на три группы. Первая группа — 40 больных, получавших пенициллин G и бензатинпенициллин. Пенициллин G (кристаллин, натриевая соль) вводили внутривенно 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч по 2 млн ЕД. Вторая группа — 72 больных, получавших специфическую противосифилитическую терапию водорастворимой натриевой солью бензилпенициллина по 1 млн ЕД внутримышечно каждые 3 ч без ночного

Эпидемиологические особенности сифилиса у беременных необходимо учитывать дерматовенерологам и акушерам-гинекологам в процессе лечения и диспансерного наблюдения этого контингента женщин.

перерыва (методика № 2). Третья группа — 41 пациентка, получавшая специфическую противосифилитическую терапию водорастворимой натриевой солью бензилпенициллина по 500 тыс. ЕД внутримышечно каждые 3 ч без ночного перерыва (методика № 3). Продолжительность терапии во всех группах больных определялась формой сифилитической инфекции у беременных. Неспецифическая терапия больным сифилисом назначалась при сопутствующей патологии, патологическом течении беременности.

Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения, проведенное у 153 беременных, больных сифилисом, в зависимости от метода терапии показало, что при лечении внутривенными инфузиями пенициллина G каждые 12 ч в сыворотке крови создается высокая трепонеоцидная концентрация пенициллина во всех органах и тканях не только матери, но и плода, пенициллин G хорошо проникает в ткани и остается там достаточно долгое время. Внутривенное введение пенициллина G способствует более быстрому регрессу клинических проявлений сифилиса у беременных по сравнению с введением бензилпенициллина. Негативация стандартного комплекса серологических реакций у больных, получавших пенициллин G, происходит достоверно быстрее, чем у больных, получавших бензилпенициллин. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности метода лечения с использованием пенициллина G в качестве специфического противосифилитического средства у беременных.

С.В. Унучко, Т.В. Губенко

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Діагностика та терапія алергійних і псевдоалергійних реакцій при лікуванні хворих на сифіліс

Актуальною є проблема лікарської хвороби (ЛХ) при лікуванні сифілісу, де на перший план виступає побічна дія препаратів групи пеніцилінів та їхніх аналогів. Об'єктом наших досліджень були 15 хворих на сифіліс, у яких реєстрували роз-

виток ЛХ на тлі лікування основного захворювання або за даними алергологічного анамнезу. Ці хворі зі скомпрометованим алергологічним анамнезом були відібрані для обстеження серед хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом. Кон-

трольну групу становили 16 практично здорових донорів. Як суб'єктивні критерії, крім загальновідомих, визначали групу крові (у хворих на ЛХ переважно спостерігали I та II групу крові, а у хворих на псевдоалергію – III групу) та тип темпераменту (серед хворих на ЛХ переважають холерики та меланхоліки, а серед хворих на псевдоалергію – флегматики). Як один з критеріїв диференційної діагностики алергійних і псевдоалергійних реакцій використовували індекс зміщення лейкоцитів (ІЗЛК) як маркер реактивності організму при гострому запаленні. Цей показник розраховували за формулою:  $ІЗЛК = (V_e - V_b - V_n) / (V_m - V_l)$ , де  $V_e$ ,  $V_b$ ,  $V_n$ ,  $V_m$ ,  $V_l$  – відносний вміст еозинофілів, базофілів, нейтрофілів, моноцитів, лейкоцитів у лейкоцитарній формулі. Як показали проведені дослід-

ження, у хворих на латентні форми ЛХ ІЗЛК був зниженим –  $1,42 \pm 0,06$ , у практично здорових осіб –  $1,77 \pm 0,09$ , тоді як у хворих на псевдоалергію цей індекс був підвищеним ( $1,83 \pm 0,09$ ). Таким чином, при ЛХ і псевдоалергійних реакціях на медикаменти мають місце різні патогенетичні механізми, що потребує різних підходів до їхньої терапії. Якщо при ЛХ головним у лікуванні є корекція імунологічного конфлікту, то при псевдоалергії – блокада патохімічної стадії. З урахуванням цього при проведенні терапії сифілісу у хворих із супутньою ЛХ перевагу надавали зниженню фармакологічного навантаження на організм, фізіотерапевтичним методам, ентеросорбентам, тоді як у хворих з супутньою псевдоалергією, крім ентеросорбентів, гіпосенсибілізуючим та антигістамінним засобам.

О.А. Белозорова

ГУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Оптимизация метода определения длины рестрикционных фрагментов для идентификации генотипической принадлежности *Chlamydia trachomatis*

В настоящее время инфекции, вызываемые *Chlamydia trachomatis*, приобретают все большее распространение. Ежегодно в мире фиксируется более 90 млн новых случаев заражения. Спектр патологий, вызываемых данным возбудителем, достаточно широк и включает: уретриты, цервицит, паховую лимфогранулему, трахому, инфекционный конъюнктивит и др. Такое разнообразие заболеваний, обусловленных одним возбудителем, объясняется значительным полиморфизмом генома *Chlamydia trachomatis* и существованием различных генотипов этих бактерий. Определенные генотипы ответственны за развитие соответствующих патологий, например, генотипы с D до K вызывают мочеполовые инфекции. Таким образом, правильное определение генотипической принадлежности *Chlamydia trachomatis* может быть

важным для изучения эпидемиологии данных заболеваний, диагностики и лечения.

Целью данной работы было оптимизирование метода определения генотипа *Chlamydia trachomatis* на основании изучения первичной структуры гена omp1. Исходя из того, что наиболее проблематичным при использовании данного метода является получение ампликона гена omp1 *Chlamydia trachomatis*, нами было предложено модифицирование метода амплификации согласно Jurstrand et al. (2001) – произведена замена праймера SERO2, выступающего в качестве обратного, на праймер RVS для гнездового метода ПЦР. Повышение температуры отжига позволило значительно снизить количество неспецифических продуктов реакции и повысить выход чистого ампликона гена omp1.

В.В. Гончаренко, В.В. Кутова, С.К. Джораева

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Ефективність виділення чистих лабораторних культур хламідій з первинно отриманих клінічних ізолятів патогену

Проблема хламідіозів людей і тварин значною мірою зумовлена тривалим персистентним перебігом, поліорганним ураженням та суттєвими негативними медико-соціальними наслідками. Вилучення збудника безпосередньо з уражених тканин є одним з найбільш доказових методів лабораторної діагностики хламідіозів.

Було проведено діагностичне виділення патогенного агента з різних осередків ураження організму людини з метою отримання лабораторних ізолятів хламідій, котрі володіють стійкою життєздатністю і біологічними здатностями, які притаманні представникам порядку *Chlamydiales* і при цьому вільні від контамінації іншими мікроорганізмами. Під час

досліджень використовували зразки клінічного матеріалу від хворих із запальними захворюваннями різних систем та органів організму, в яких, імовірно, був присутній досліджуваній агент. Отримання чистих культур збудника хламідіозів ускладнювалося через наявність багатокомпонентних мікроценозів у зразках клінічного матеріалу. Виділення лабораторних культур збудника проводили за допомогою біопроб на лабораторних моделях *in vivo* та на штучних поживних середовищах *in vitro* із застосуванням перещеплюваних лінійних культур. Цим критеріям відповідало культивування 209 клінічних зразків патологічного біоматеріалу, отриманих з урогенітального тракту та екстрагенітальних осередків.

При дослідженні патологічного біоматеріалу не завжди можливо отримати ізолят збудника, придатний для подальшого культивування. Складність виділення збудника з патогенного біоматеріалу зумовлена тим, що практично неможливо отримати клінічний зразок з моноінфекцією, зазвичай біоматеріал від хворих містить полімікробні популяції, які не завжди можливо знищити за допомогою використання антибіотиків у середовищах. Також слід урахувати імовірну токсичну дію досліджуваних біологічних субстратів на стан клітинної культури або на 6–7-денні курячі ембріони, хоча ця проблема частково вирішується підбором оптимальних концентрацій вірогідно токсичного патологічного матеріалу. Важливо наголосити, що вилучені чисті культури збудника не завжди вдається

довести до категорії стабільних лабораторних ізолятів, з можливим подальшим вивченням їхніх біологічних характеристик. Це зумовлено особливостями життєздатності мікроорганізму, ступенем патогенності та епітопом вегетування збудника.

У процесі дослідження 108 зразків зішкрябного матеріалу від хворих із запальними захворюваннями сечостатевого тракту та 44 зразків плаценти і навколоплідних вод, отриманих від жінок з ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом, спостерігали досить високий відсоток виділення збудника як серед загальної кількості вилучених патогенних агентів, так і серед вичлених чистих культур, котрі піддавали подальшому серійному культивуванню (відповідно кількість позитивних первинних вилучень — 57 (52,8%), з яких вдалося отримати 19 лабораторних ізолятів збудника та 4 з 14 (31,8%). При дослідженні 57 екстрагенітальних зразків (із синовіальних рідин — 37, зішкрябів з кон'юнктиви — 8, харкотиння — 5, судинних зразків — 7) збудник було виділено з 20 зразків (35,1%), з котрих у 8 випадках здійснено вичленення чистої культури мікроорганізму.

Таким чином, вилучення внутрішньоклітинних паразитів на лабораторних моделях *in vitro* та *in vivo* є досить ефективним, надійним і перспективним мікробіологічним та біотехнологічним методом, що застосовується як для діагностики захворювань мікробного генезу, так і для отримання лабораторних штамів хламідій різних таксономічних груп.

В.В. Кутова, В.В. Гончаренко, О.В. Щоголева, С.К. Джораєва, Р.І. Макаренко

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Виявлення гуморальних маркерів хламідійної інфекції у дітей з нефрологічною патологією

Уявлення про патогенез, клінічні форми захворюваності, підхід до діагностики та етіотропного лікування кардинально змінилися завдяки поглибленому вивченню хламідійної інфекції. Поліморфізм клінічних виявів, неспецифічність симптомів та частий безсимптомний перебіг хвороби сприяють швидкому поширенню захворювань у популяції. З широким розповсюдженням хламідій пов'язане закономірне збільшення екстрагенітальних форм хламідійної інфекції, зокрема патології органів дихання, нирок та суглобів. Незважаючи на розповсюдженість різних видів хламідій серед дорослих та дітей, багатьма спеціалістами-педіатрами нефрологічна патологія не завжди правильно оцінюється та інтерпретується. В літературі на сьогодні немає даних про нефрологічну патологію, яка пов'язана з респіраторною формою хламідійної інфекції у дітей.

Наше дослідження мало на меті на основі лабораторного обстеження виявити хламідійну інфек-

цію для оцінки ступеня розповсюдженості цих патогенів у дітей з нефрологічною патологією.

У відділенні нефрології 16-ї дитячої лікарні м. Харкова було обстежено на хламідіоз 44 дитини з пієлонефритами різного ступеня тяжкості. Для обстеження використовували серологічну ІФА-діагностику з визначенням специфічних імуноглобулінів класу G до видів *C. trachomatis* та *C. pneumoniae*. Як антиген використовували головний білок зовнішньої мембрани *C. trachomatis* (МOMP) з високим ступенем очищення «ХламиБест *C. trachomatis*-IgG-стрип» та комплекс білків зовнішньої мембрани *C. psittaci*, *C. pneumoniae* «ХламиБест-IgG-стрип» виробництва ЗАО «Вектор-Бест». Для визначення антигену *C. trachomatis* у сечі хворих дітей методом ІФА ми використовували набір «ВектоХлами-антиген-стрип» («Вектор-Бест», Новосибірськ).

Діагностичні титри антитіл до *C. trachomatis* були виявлені лише в одній дівчинки віком 14 років. При обстеженні 42 зразків сечі антиген цього виду

збудника методом ІФА визначено в 2 випадках. Невелика кількість позитивних результатів на наявність антитіл IgG та антигену *C. trachomatis* не відкидає повністю можливості впливу зазначеного збудника на ниркову патологію у дітей.

У 31 (70,5 %) дитини були виявлені імуноглобуліни класу G до *C. pneumoniae* у діагностичних титрах, у 16 (36,4 %) з них результат був сильнопозитивним.

Таким чином, серопозитивність до *C. pneumoniae* серед дітей з патологією сечовидільної системи є значно вищою, ніж до *C. trachomatis*.

Отримані результати свідчать про необхідність подальшого вивчення ролі хламідійних збудників в етіології та патогенезі пієлонефритів у дітей. Раціональна етіологічна фармакотерапія нефроурологічних захворювань дозволить поліпшити здоров'я дитини.

В.В. Кутова, Е.В. Щеголева, В.А. Савоськіна, В.А. Прасол  
ГУ «Інститут дерматології і венерології АМН України», Харків

## Возможность диагностики хламидийной инфекции у больных с сердечно-сосудистой патологией

Атеросклеротический процесс лежит в основе различных сердечно-сосудистых заболеваний. Патогенез атеросклероза является сложным многофакторным процессом. Однако патогенез его остается не до конца понятным. В последнее десятилетие происходит переоценка ключевых положений с позиции выяснения роли и места воспаления в становлении и развитии атеросклероза. Сведения об эпидемиологической связи заболеваний сердца и хламидийной инфекции появились еще в 1967 году. Хотя прямо не доказано, что эти микроорганизмы могут вызывать атеросклеротические повреждения, тем не менее инфекция в комбинации с другими факторами риска может способствовать дестабилизации существующих атеросклеротических повреждений.

Целью нашей работы было изучение серологических показателей титров специфических антител к видам *Chlamydia trachomatis* и *C. pneumoniae* у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и здоровых доноров для оптимизации диагностики.

Группу обследованных составили 140 больных атеросклерозом с различной клинической формой сердечно-сосудистой патологии, которые находились на стационарном лечении в ГУ «Інститут общей и неотложной хирургии АМН України», и 60 практически здоровых доноров из областной станции переливания крови. Средний возраст больных составлял 40–55 лет, длительность заболевания — 5–15 лет. Средний возраст доноров составлял 20–35 лет.

Специфическую диагностику хламидийной инфекции проводили с помощью метода иммуноферментного анализа. Материалом для исследования служила венозная кровь, которую в количестве 5 мл брали у пациентов утром натощак. Исследование

проводили с помощью набора реагентов «Тест-система D-1952 Хлами-Бест-IgG» — стрип производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия) для выявления IgG *Chlamydia pneumoniae* и набора реагентов «Тест-система D-1964 Хлами-Бест-IgG» — стрип производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия) для выявления IgG *Chlamydia trachomatis*.

В результате исследований установлено, что из 140 обследованных больных с атеросклерозом и сердечно-сосудистой патологией, IgG к *C. pneumoniae* в диагностических титрах (1:10–1:40 и выше) выявлен у 31 ((22,1 ± 3,5) %) пациента. В группе доноров наличие IgG к виду *C. pneumoniae* в тех же диагностических титрах установлено у 13 ((21,7 ± 5,3) %) обследованных лиц.

Что касается обнаружения IgG к *Chlamydia trachomatis*, то положительные результаты в диагностических титрах были значительно ниже. Так, IgG у больных с сердечно-сосудистой патологией были обнаружены у 4 ((2,9 ± 1,4) %) пациентов, у доноров — у 4 ((6,7 ± 3,2) %).

Результаты исследования свидетельствуют о довольно широком хроническом персистирующем носительстве в высоких диагностических титрах антител к *C. pneumoniae* как среди больных с сердечно-сосудистой патологией, так и среди «здоровых доноров», что следует рассматривать как один из ведущих патогенетических факторов развития атеросклероза, а в дальнейшем и сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, углубленное обследование больных с сердечно-сосудистой патологией и «здоровых» лиц на наличие хламидийной инфекции будет способствовать улучшению понимания патогенеза атеросклероза и разработке новых направлений ее профилактики и лечения.

Г.И. Мавров<sup>1,2</sup>, Т.В. Осинская<sup>1</sup>, Н.В. Кочетова<sup>2</sup>, В.В. Кутова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

## К вопросу перинатального инфицирования новорожденных заболеваниями, передающимися половым путем

**Ш**ирокое распространение инфекций, передающихся половым путем (ИППП), их резкий рост среди женщин детородного возраста, разнообразие неконтролируемых форм патологии представляет значительную угрозу для здоровья новорожденных.

В исследованиях участвовало 30 новорожденных, инфицированных *C. trachomatis*, и 30 новорожденных девочек, инфицированных *T. vaginalis*.

Хламидии обнаружены у 27 % новорожденных, которые родились от матерей, имевших хламидийную инфекцию. Новорожденные дети в ряде случаев были ослабленными, с признаками недоношенности, с массой тела от 1,5 до 2,7 кг. У них выявлены энцефалопатии, кефалогематомы. Клинические проявления хламидийной инфекции наблюдали у 6,5 % новорожденных. Наиболее часто у детей развивался конъюнктивит, атипичная пневмония, воспаление носоглотки и среднего уха.

Распространенность трихомонадной инфекции среди новорожденных девочек от матерей с отяго-

щенным акушерско-гинекологическим анамнезом составила 20 %. Недоношенные дети составили 3 %, с ЗВУР — 5 %, с врожденными пороками развития — 4 %. Специфических клинических проявлений трихомонадной инфекции у новорожденных девочек в ранний неонатальный период не отмечено, что затрудняет дифференциальную диагностику, в частности с десквамативным вульвовагинитом новорожденных (половой криз — транзитное состояние). В связи с этим единственным способом верификации трихомонадной инфекции у новорожденных девочек в ранний неонатальный период остается бактериологический метод исследования, так как в наших исследованиях были получены отрицательные бактериоскопические результаты.

Хламидийно-трихомонадную инфекцию выявлено у 3 % новорожденных.

Таким образом, подтверждено положение, что ИППП являются одной из важнейших медико-социальных проблем современной венерологии, акушерства и перинатологии.

Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.М. Бондаренко,  
Т.В. Губенко, С.В. Унучко, И.Н. Никитенко, Л.В. Иващенко  
ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

## Особенности лечения осложненного урогенитального хламидиоза

**Е**жегодно в мире регистрируют более 250 млн новых случаев инфекций, передающихся половым путем. Лидирующее место занимает урогенитальный хламидиоз, выявляемый у около 90 млн человек в год.

В клинике ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины» под наблюдением находилось 38 больных хроническим осложненным урогенитальным хламидиозом в возрасте от 18 до 32 лет. Мужчины составили 55,3 % (21), женщины — 44,7 % (17). Давность заболевания — от 3 мес до 3 лет. У всех больных имелись субъективные симптомы и объективные признаки воспаления со стороны половых органов. У мужчин имели место уретрит, простатит, орхоэпидидимит, у женщин — цервицит, аднексит и уретральный синдром.

Клинический диагноз ставили на основании интерпретации синдромов и признаков, принятой в клинической венерологии. Лабораторную диагностику хламидиоза проводили методами реакции пря-

мой иммунофлуоресценции (ПИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем больным выполняли исследование функции печени до и после лечения.

При лечении больных осложненным хламидиозом «Сумамед» (азитромицин производства компании «Плива» (группа компаний TEVA, Хорватия) назначали по 500 мг внутривенно капельно один раз в два дня (на курс лечения — 2,5 г). В лечебный комплекс включали также противогрибковые препараты местно и системно, эубиотики, магнито-, СМВ-, лазеротерапию.

Для изучения эффективности предложенной схемы лечения хламидиоза пациентам проводили клинический и лабораторный контроль излеченности через 2 и 6 мес после окончания лечения.

Анализ полученных данных показал, что клиническое применение препарата в указанных терапевтических дозах не нарушало биологическую активность печени за исключением случая, когда у 2 ((5,3 ± 3,6) %) больных из 38 было выявлено

незначительное (на 20–30 % выше нормы) транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз. При повторном исследовании крови через 5 дней уровень АЛТ, АСТ был в норме. У этих же пациентов также отмечали побочные эффекты лечения в виде желудочно-кишечных расстройств.

В результате первого контроля эффективности лечения (ближайшие результаты) клинический эффект наблюдали у 37 (97,4 %) пациентов. Под положительным клиническим эффектом подразумевали полное либо частичное разрешение симптомов и признаков заболевания. У 1 пациентки с признаками восходящей хламидийной инфекции гениталий — сальпингоофоритом (аднекситом) и длительностью заболевания более 3 лет сохранялись клинические проявления в виде болей, зуда, выделений из половых органов. У этой пациентки при контроле излеченности методами ПИФ и ПЦР были вновь обнаружены хламидии. У 1 больного клиника уретрита разрешилась, однако при контроле методом ПЦР были обнаружены хламидии. Таким образом, микробиологический эффект

при ближайшем контроле излеченности составил 94,7 %.

Согласно результатам второго контроля через 6 мес (отдаленные результаты) после лечения клинический эффект был у 35 (97,2 %) из 36 пациентов. У 1 пациента, отрицающего половую жизнь после окончания лечения, был клинический рецидив заболевания. У него имели место признаки воспаления мочеполювых органов (боли, зуд, выделения), и методами ПИФ и ПЦР были обнаружены хламидии. Также хламидии были обнаружены у одной супружеской пары, отрицающей внебрачные связи, не имеющей субъективных жалоб и объективных клинических признаков при осмотре. Таким образом, микробиологический эффект лечения через 6 мес составил 91,7 %.

Применение препарата «Сумамед» оказалось эффективным для лечения хронического осложненного хламидиоза с активным течением. Ближайший и отдаленный клинический эффект лечения составил 97 %, микробиологический эффект — 92–95 %.

Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербаклова, Т.В. Губенко, И.Н. Никитенко, С.В. Унучко  
ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

## Использование индуктора эндогенных интерферонов — тилорона в комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза

Ежегодно в мире регистрируют более 250 млн новых случаев инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Лидирующее место среди них занимает хламидиоз. Хламидии являются причиной более 20 клинических синдромов и патологических состояний человека. На фоне хронического течения урогенитального хламидиоза наблюдаются патологические изменения, как в клеточном, так и гуморальном звене иммунитета, индуцируемые хламидиями.

В клинике ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины» под наблюдением находилось 60 пациентов с хронической урогенитальной хламидийной инфекцией. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность применения препарата тилорона «Лавомакс» («Нижфарм», Россия) в комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза в сравнении со стандартной терапией с использованием «Циклоферона» («НТФФ» Полисан», Россия). Оценивали степень уменьшения объективных и субъективных симптомов, динамику показателей иммунологической реактивности (фракции компонента CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD22), снижение интенсивности воспалительного процесса (лейкоцитоз в мазках).

Пациенты были рандомизированы методом компьютерной случайной выборки на две группы по 30 человек. Группы были сопоставимы по возрастному составу, клинической картине, течению заболевания, наличию осложнений (уретрит, простатит, сальпингоофорит). Контрольная группа состояла из 20 здоровых лиц.

Пациенты основной группы получали в комплексной терапии «Лавомакс», таблетки по 125 мг, первые два дня — по 125 мг/сут, затем через 48 ч — по 125 мг (курсовая доза 1,25 г) и с 3-го дня — антибактериальный препарат «Хемомицин» («Нижфарм», Россия) перорально в течение 9 дней по схеме: 1-й день — 1,0 г, затем по 0,5 г 1 раз в 2 дня, курсовая доза — 3 г.

Пациентам группы сравнения назначали «Циклоферон» таблетки по 150 мг, по 2 таблетки (300 мг/сут) два дня подряд, затем через день (курсовая доза 3 г) и с 3-го дня — «Хемомицин» по схеме, идентичной такой в первой группе.

Пациентам обеих групп назначали также противогрибковую, местную, физиотерапию, зубиотики. До и после лечения всем больным проводили лабораторное обследование. Клинический и лабораторный контроль излеченности проводили в сроки 1 и 2 мес после окончания лечения.

Статистически достоверных изменений клинических и биохимических параметров крови и мочи выявлено не было. Побочных эффектов лечения у пациентов обеих групп зарегистрировано не было.

Выявлено, что применение препарата «Лавомакс» в комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза оказывает достоверное положительное влияние на ключевые параметры показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Анализ данных свидетельствует о том, что терапия хронического урогенитального хламидиоза, включающая «Лавомакс» и антибактериальный препарат, приводит к более выраженному и ранне-

му положительному клиническому эффекту, чем терапия антибактериальным препаратом и «Циклофероном». Ближайший и отдаленный клинический эффект лечения составил 96,4–96,6 %, микробиологический — 93–94 %. При применении препарата «Циклоферон» в комплексной терапии урогенитального хламидиоза клинический эффект составил 92–94 %, микробиологический — 83,3 %.

Таким образом, препарат «Лавомакс» является эффективным и безопасным средством комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза, обладает достоверным выраженным иммуномодулирующим действием, влияя на клеточное и гуморальное звено иммунитета.

В.Г. Радионов<sup>1,2</sup>, О.С. Гусак<sup>1</sup>, Д.В. Радионов<sup>2</sup>, В.В. Макогонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Луганский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Луганский областной дерматовенерологический диспансер

## Современные представления о бактериальном вагинозе

В последние годы в Украине, как и во всем мире, наблюдается повышение частоты заболеваний влагалища, среди которых доминирует бактериальный вагиноз (БВ), доля которого составляет от 12 до 20 % всей патологии нижних отделов мочеполовой системы женщин репродуктивного возраста. В 35–50 % наблюдений заболевание ассоциируется с другими урогенитальными инфекциями: гонореей, хламидиозом, уреаплазмозом, трихомониазом и др. С проблемой БВ сталкиваются врачи различных специальностей, но чаще дерматовенерологи и акушеры-гинекологи.

Бактериальный вагиноз (*vaginosis bacterialis*) (син.: вагинит неспецифический, вагиноз анаэробный, гарднереллез) — поверхностная инфекция влагалища, вызываемая влагалищной гарднереллой (*Gardnerella vaginalis*); передается преимущественно половым путем; является инфекционным невоспалительным клиническим синдромом, характеризующимся замещением части нормальной микрофлоры влагалища чрезмерно высокой концентрацией облигатно и факультативно анаэробных условно-патогенных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides spp.*, *Streptococcus spp.* и др., а также снижением содержания или исчезновением лактобацилл и замещением их другими аэробными и анаэробными микроорганизмами (гарднереллами в преобладающем количестве), что присуще женщинам, мужчинам и детям. При БВ происходит постоянное накопление и сохранение в чрезмерно высоких концентрациях условно-патогенных микроорганизмов, что является фактором риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза: резко повышается вероятность заражения ВИЧ-инфекцией и другими ЗППП, а также активизации скрыто протекающей

вирусной инфекции из-за низкого редокспотенциала и гипоксии тканей влагалища при высоком рН влагалищного отделяемого. Особого внимания заслуживают сообщения, появившиеся в последние годы, об эпидемиологической связи БВ с неопластическими процессами шейки матки.

БВ является фактором риска, а иногда и одной из причин возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов. БВ может привести к развитию хориоамниотита, послеродового эндометрита, преждевременным родам и рождению детей с низкой массой тела, возникновению воспалительных процессов половых органов, гнойно-септических осложнений у матери и ребенка в послеродовой период и т. д. Клинико-лабораторная диагностика БВ является сложной и включает несколько методов: микроскопия окрашенных мазков; посев вагинального отделяемого на факультативно-анаэробные микроорганизмы, грибки и лактобациллы; метод газо-жидкосной хроматографии; методы генной инженерии: ПЦР-анализ и ДНК-гибридизация; выявление антигена возбудителя в клинических образцах методом ИФА или РНИФ. Однако результаты исследований всегда должны сопоставляться с клиническими данными.

Для избежания ошибок врач должен помнить, что обследование не проводится во время менструации, выполняется не ранее 72 часов после последнего полового контакта, до этого женщина в течение 3 нед не должна получать как местную, так и системную антибактериальную терапию, на рН-метрическую бумагу не должна попадать вода или слизь.

Комплексная терапия БВ включает общее назначение антибиотиков группы линкозамидов, оказывающих бактериостатическое действие (клиндамицин, «Далацин Ц»), некоторых полусинтетических пенициллинов (амоксициллин), препаратов имида-

зольного ряду, обладающих антибактериальной и противопротозойной активностью (метронидазол, орнидазол, «Тиберал» и др.). Критериями эффективности лечения БВ являются динамика клинических симптомов заболевания, исчезновение субъективных ощущений, нормализация лабораторных показателей. Эффективность лечения следует оценивать через 10–12 дней после завершения терапии.

Под нашим наблюдением находилось 27 женщин в возрасте от 18 до 52 лет, у которых был диагностирован БВ. Подавляющее количество больных (75 %) относились к возрастной группе до 30 лет, в возрасте наибольшей сексуальной активности. Перед установлением диагноза и назначением лечения каждой пациентке проводили лабораторное исследование отделяемого из половых органов посредством микроскопии мазков, окрашенных по Граму, по Романовскому–Гимзе; исследование методом ИФА сыворотки на антитела к возбудителям инфекций, передающихся половым путем. Женщины исследуемой группы предъявляли следующие жалобы: выделения из половых путей — 27 (100 %) больных, неприятный запах отделяемого из половых путей — 22 (81,5 %), зуд и (или) жжение в области половых органов — 21 (77,7 %), боли в нижних отделах живота — 6 (22,2 %), учащенное и болезненное мочеиспускание — 3 (11,1 %), нарушение менструального цикла — 3 (11,1 %). БВ как моносимптом был выявлен у 18 (66,6 %) женщин, тогда как у 11 (40,8 %) он сочетался с поражением дру-

гих отделов мочеполовых органов (эндоцервицит, эрозия шейки матки, цистит, сальпингоофорит). Всем больным был назначен препарат «Полимик» по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней. Кроме этиотропного лечения, по показаниям больные получали патогенетическую, симптоматическую и местную терапию согласно установленному диагнозу. До начала и после окончания лечения «Полимиком» (на 10-й и 20-й день от начала курса лечения) всем больным проводили исследование отделяемого из половых органов посредством микроскопии мазков, окрашенных по Граму. Кроме того, пациентам во время лечения проводили биохимическое исследование крови с определением АЛТ и АСТ.

В процессе лечения у 24 из 27 больных (88,8 %) имело место постепенное снижение интенсивности субъективных ощущений и степени выраженности клинических проявлений заболевания. Полное исчезновение клинических симптомов заболевания у этих больных наблюдали к 7–8-у дню лечения «Полимиком», в эти же сроки нормализовывались и основные показатели лабораторного тестирования отделяемого из половых органов. На 20-й день с начала приема «Полимика» результаты клинико-лабораторного исследования у этих пациентов были в пределах нормы.

Таким образом, у всех больных переносимость препарата была хорошей, каких-либо клинико-лабораторных проявлений побочного действия препарата зарегистрировано не было.

С.М. Раздайбедін

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Використання антибіотика «Тебрис» у лікуванні хламідійних уретритів

Перший хінолон був отриманий випадково в процесі очищення хлорохіну — речовини з антималярійними властивостями. Це була налідиксова кислота, яку вже понад 40 років застосовують для лікування інфекцій сечових шляхів. Введення атома фтору в її хімічну формулу дало початок новому класу фторхінолонів. Подальше вдосконалення групи фторхінолонів зумовлено їхніми особливостями: широким спектром антимікробної дії і високою активністю, специфічним механізмом антимікробної дії, оптимальними фармакокінетичними властивостями, доброю переносністю при тривалому застосуванні. Все це визначає високу ефективність фторхінолонів при лікуванні тяжких форм інфекцій різної локалізації. Нині фторхінолони розглядають як серйозну альтернативу високоактивним, у тому числі парентеральним, антибіотикам широкого спектра дії.

Усі фторхінолони виявляють активність щодо хламідій і мікоплазм, причому ранні фторхінолони —

помірну, а нові — високу (порівнянню з такою доксицикліну). Гатіфлоксацин — протимікробний препарат IV покоління з групи фторхінолонів — за активністю переважає сучасні макроліди — азитроміцин і рокситроміцин. Бактерицидна дія гатіфлоксацину, як і інших фторованих хінолонів, зумовлена його здатністю блокувати бактеріальний фермент ДНК-гіразу, що бере участь у реплікації, транскрипції і репарації бактеріальної ДНК.

Гатіфлоксацин також пригнічує топоізомеразу IV, що відіграє ключову роль у поділі хромосомної ДНК під час поділу бактеріальної клітини. Гатіфлоксацин розподіляється в більшість тканин та рідин організму. Швидкий розподіл гатіфлоксацину в тканини зумовлює вищі його концентрації у більшості органів-мішеней, ніж у сироватці крові.

Гатіфлоксацин піддається обмеженій біотрансформації в організмі, в незміненому вигляді виводиться переважно нирками (70 % протягом 48 год після прийому всередину).

Ми використовували гатіфлоксацин для лікування хворих на хламідійні уретрити чоловіків.

Під спостереженням перебували 23 хворих на хламідійний уретрит чоловіків з тривалістю захворювання від 4 міс до 1,5 року. У 16 хворих перебіг уретриту був підгострим, а у 7 — торпідним. Усі хворі отримували комплексну терапію (імунотерапію, антибіотикотерапію, місцеву терапію). Як антибіотик використовували «Тебріз» (гатіфлоксацин) у добовій дозі 400 мг протягом 14 днів. Після проведеної терапії всі хворі пройшли тримісячний

контроль вилікованості з використанням прямого імунофлуоресцентного методу. При контрольному обстеженні хламідії виявлено у двох хворих (з давністю захворювання понад рік), яким було проведено додатковий курс терапії гатіфлоксацином тривалістю сім днів.

З переваг гатіфлоксацину також слід відзначити його добру переносність, відсутність побічних ефектів, а також помірну вартість, що дозволяє рекомендувати його для лікування хламідійної, мікоплазменної і уреоплазменної інфекцій.

Л.О. Сенчук

Івано-Франківський національний медичний університет

## Вміст деяких есенціальних мікроелементів у хворих із сечостатевим хламідіозом

На сьогодні не виключає сумніву важлива роль мікроелементів (МЕ) у регуляції різних функцій організму в цілому і кожної клітини окремо. Ознаки порушення обміну МЕ — один з найбільш чутливих і ранніх показників «зриву» механізмів імунітету. Проте при захворюванні сечостатевим хламідіозом роль цих порушень у патогенезі хвороби вивчено недостатньо.

Вивчали активність МЕ (Zn, Cu, Fe) у цільній крові за методом атомно-абсорбційної спектроскопії в групі з 65 хворих на хронічний сечостатевий хламідіоз та в 25 здорових людей, які склали контрольну групу. З метою діагностики сечостатевого хламідіозу використовували два методи паралельно: пряму імунофлуоресценцію та імуноферментний аналіз.

Отримані результати аналізу мікроелементного гомеостазу у хворих на сечостатевий хламідіоз показали, що вміст цинку у цільній крові має тенденцію до зниження щодо контрольної групи осіб. Очевидно, це зумовлено використанням цинку для пригнічення запального процесу, для синтезу інсуліну і тестостерону, а також зниженням Т-клітинного імунітету. Відомо також фізіологічна роль цинку як антиоксиданту, що оберігає клітину від вільних радикалів, які утворюються в результаті

перекисного окиснення ліпідів. Виникнення таких радикалів призводить до розвитку багатьох захворювань, зокрема інфекційного хронічного захворювання — сечостатевого хламідіозу.

При вивченні вмісту міді виявилось, що в усіх обстежених до лікування цей показник був достовірно збільшений удвічі. В організмі людини мідь виконує багато функцій, впливаючи на активність понад 30 ферментів.

Вміст заліза був зниженим порівняно з показником контрольної групи. Дефіцит заліза в цільній крові свідчить про зменшення надходження кисню до клітин, що зумовлює гальмування синтезу залізов'язуючих білків, антитіл лімфоцитами, зменшення фагоцитарної активності лейкоцитів крові, а також суттєво впливає на кількість та якість гуморальних показників природного та набутого імунітету у хворих на сечостатевий хламідіоз.

Отже, при захворюванні на хронічний сечостатевий хламідіоз має місце розбалансованість біохімічного гомеостазу за типом гіпер- та гіпомікроелементозу (виражена гіпоцинкемія, гіперкупремія, легка гіпоферемія). Глибина порушень біохімічних параметрів відображує вираженість запально-деструктивних змін у слизових.

Г.М. Бишманова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, Республика Узбекистан, Ташкент

## Особенности клиники и лечения вагинального кандидоза у женщин климактерического периода

Последние десятилетия характеризуются возрастанием количества грибковых инфекций, которые способны приводить к различным заболеваниям, включая вагинальный кандидоз, обуслов-

ленный, в первую очередь, гормональными нарушениями, использованием гормональных контрацептивов, снижением общего иммунитета и другими факторами.

Урогенітальний кандидоз повинен розглядатися як захворювання, в розвитку якого грають роль багато предрасполагаючих факторів.

Целью настоящего исследования было изучение клинических особенностей вагинального кандидоза и разработка метода терапии.

Под нашим наблюдением находилось 56 женщин, которым был установлен диагноз вагинального кандидоза. Все пациентки были обследованы в климактерический период. Согласно клиническим проявлениям была установлена хроническая (рецидивирующая) форма вагинального кандидоза. Основными симптомами вагинального кандидоза были: зуд — у 47 (83,9 %) больных, гиперемия — у 43 (76,8 %), болезненность — у 21 (37,5 %), обильные или умеренные творожистые выделения из влагалища — у 56 (100 %).

Провоцирующими факторами были следующие: применение антибиотиков (32,1 % случаев), сахарный диабет (12,5 %), другие факторы (21,4 %), гормональные отклонения, связанные с климактерическим периодом (100 %).

Длительность заболевания составляла от 3 мес до 3 лет. При изучении анамнестических данных было установлено, что 21,4 % пациентов применяли противогрибковый препарат флюконазолового ряда, 33,9 % — нистатин, у 19,6 % — кетоконазол.

Для подтверждения диагноза были использованы микроскопические, культуральные и иммуноферментные методы исследования, диагностическая ценность которых достигает 97 %.

Для лечения больных вагинальным кандидозом была разработана комплексная терапия, где этиотропным препаратом был «Пимафуцин» (таблетки и свечи), применяемый в течение 10 дней. Использование данного препарата способствовало эрадикации возбудителя и достижению терапевтического эффекта у 87,5 % больных.

Таким образом, у женщин в климактерический период часто регистрируется вагинальный кандидоз, для успешного лечения которого необходима комплексная терапия с обязательным применением противогрибковых препаратов широкого спектра действия, в частности «Пимафуцина».

В.В Соколов, О.К. Іванцова, Н.В. Кочетова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

## Рання діагностика уреоплазмових уражень урогенітального тракту

Відомо, що близько 20 % захворювань, що передаються статевим шляхом, етіологічно пов'язані з одним з представників мікоплазм, які паразитують на мембранах епітеліальних клітин слизової оболонки генітальних шляхів, а саме *U. urealyticum*. Рання етіологічна діагностика впливає не тільки на тактику лікування, а й на її якість.

Виявлення уреоплазм проводили в культурі, оскільки мікроскопія мазків унаслідок малих розмірів уреоплазм є неефективною, а серологічні методи дослідження малодоступні. Для мікробіологічного дослідження використовували зішкрябаний матеріал уретри, цервіксу, сечу, простатовезикулярну рідину, а в деяких випадках — синовіальну рідину.

Забір матеріалу проводили за загальноприйнятими методиками. Досліджуваний матеріал переносили безпосередньо від хворого на поживне середовище. Для клініциста дуже важливі критерії кількості мікроорганізмів, тому клінічний матеріал висівали методом серійних розведень (0,2 мл матеріалу на 1,8 мл середовища) не менше ніж до  $10^3$ , що дозволяло оцінити кількість мікроорганізмів у первинному матеріалі. Крім того, розведення матеріалу дозволяє знизити концентрацію антитіл, антибіотиків та інших інгібіторів, які можуть міститися в досліджуваному матеріалі, а також зменшує можливість бактеріальну контамінацію.

Основою середовища був екстракт плаценти з додаванням кінської сироватки, дріжджового автолізату, гідролізату казеїну, які задовольняють потребу уреоплазм у холестеролі. Особливістю середовища є наявність сечовини, індикатора рН та антибактеріальних препаратів, які інгібують бактеріальну контамінацію. Уреоплазми змінюють колір середовища протягом 24–48 год. Субкультивування здійснювали на рідкому чи густому середовищі з додаванням магнію сульфату. Важливо проводити субкультивування з того середовища, де колір тільки почав змінюватися. Колонії на агарі ростуть краще за наявності 10 %  $\text{CO}_2$ . На агарі уреоплазми утворюються дрібні темно-коричневі колонії, які не мають зон периферійного росту.

При аналізі культуральних досліджень 3670 хворих (1908 чоловіків та 1762 жінок) із запальними інфекціями сечостатевих органів було діагностовано уреоплазмову інфекцію у 329 (24,1 %) хворих.

Аналіз клінічних форм уреоплазмозу у чоловіків засвідчив, що найчастіше він виявляється у вигляді хронічного торпідного уретриту (79,9 %), який у 27,5 % випадків супроводжується простатитом. У жінок найчастіше діагностували ендцервіцит (46,2 %).

Одержані дані свідчать, що уреоплазмозова інфекція перебігає у вигляді хронічних форм, що рецидивують. Активізація персистуючих форм уреоплазм здійснюється під впливом суперінфекції іншими інфекційними агентами.

Г.О. Безкорвайна

Тернопільський обласний комунальний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

## До питання про урогенітальний кандидоз у молоді

Реклама численних препаратів для лікування кандидозу, зокрема і урогенітального, спонукає багатьох лікарів до масового, часто безсистемного використання цих засобів на підставі лише даних бактеріоскопічного аналізу з виявленням грибів *Candida*. Нами проведено аналіз частоти виявлення грибів роду *Candida* у вагінальних та уретральних зразках біологічного матеріалу в осіб віком 14–28 років.

Гриби *Candida* виявлено у 27 % обстежених, причому у більшості з них клінічні ознаки кандидозу були відсутні. Ідентифікація грибів *Candida* показала, що здебільшого це були гриби *Candida albicans*. Водночас культуральне виявлення цих грибів

не свідчить про наявність кандидозу як патологічного стану. Аналіз літературних джерел свідчить, що у більшості випадків гриби роду *Candida* є нормальною складовою флори сечостатевої системи. Надлишкова кількість цих грибів утворюється внаслідок змін гормонального фону, прийому деяких лікарських препаратів, зокрема оральних контрацептивів та антибіотиків.

Проведені попередні дослідження теоретично обґрунтовують необхідність диференційованого підходу до встановлення діагнозу урогенітального кандидозу у молоді та виваженого підходу до вибору оптимальної терапевтичної тактики та питання про необхідність лікування.

В.І. Степаненко, Т.С. Коновалова, О.П. Шевченко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Оптимізована діагностика та лікування сечостатевого кандидозу у жінок

Сечостатевої кандидоз у жінок за розповсюдженістю посідає одне з провідних місць серед урогенітальних інфекцій. Згідно з результатами комплексних клініко-лабораторних досліджень наявність сечостатевого кандидозу було діагностовано у 116 (46,9 %) з 247 обстежених жінок, які страждали на запальні процеси сечостатевого тракту. При цьому 87,1 % хворих на сечостатевої кандидоз були у віці репродуктивної активності (від 18 до 40 років). Уперше діагноз кандидозного вульвовагініту з гострим клінічним перебігом запального процесу було встановлено у 52 (44,8 %) зі 116 обстежених жінок, а у решти — черговий рецидив хронічного запального процесу, що свідчить про недостатню ефективність попередньо проведеної антимікотичної терапії.

Згідно з результатами комплексних мікологічних досліджень встановлено, що у 75,0 % хворих на сечостатевої кандидоз жінок, збудниками запального процесу були дріжджоподібні гриби виду *Candida albicans*, у 8,6 % — *C. krusei*, у 6,1 % — *C. tropicalis*, у 4,3 % — *C. pseudotropicalis*, у 1,7 % — *C. parapsilosis*, у 2,6 % — поєднання *C. albicans* і *C. tropicalis*, у 1,7 % — *C. albicans* і *C. krusei*. Встановлено, що клінічна симптоматика сечостатевого кандидозу у жінок не має специфічних особливостей залежно від етіологічно значущого виду дріжджоподібних грибів або їхнього поєднання.

Доведено, що серед сприятливих чинників ризику виникнення рецидиву сечостатевого кандидозу у жінок найбільш значущими є: недостатня чутливість збудників захворювання до антиміко-

тичних препаратів; нераціональність попередньо проведеної антибактеріальної терапії, зумовлена наявністю в анамнезі різних урогенітальних інфекцій у 74 (63,8 %) хворих, запальних і функціональних захворювань статевих органів — у 63 (54,3 %). Серед інших чинників можна виділити діагностовані у 58 (50,0 %) хворих різні захворювання травного каналу, а також ендокринопатії у 19 (16,4 %) жінок.

В обстежених жінок, хворих на кандидозний вульвовагініт, було визначено низку типів піхвового мікроценозу залежно від рівня лактофлори, складу факультативно-анаеробної мікрофлори та наявності супутньої патогенної мікрофлори. У піхві 31,0 % пацієнток діагностовано асоціацію грибів роду *Candida* з *Chlamydia trachomatis*, у 32,1 % — з урогенітальними мікоплазмами, у 8,6 % — з *C. trachomatis* і урогенітальними мікоплазмами, а у 32,1 % — грибів роду *Candida* з мікроорганізмами, характерними для бактеріального вагінозу. Виявлені особливості піхвового мікроценозу свідчать про необхідність комплексного мікробіологічного обстеження жінок, хворих на сечостатевої кандидоз, та індивідуального підходу до вибору методу лікування.

Отримано новітні дані стосовно стану біоценозу кишечника у жінок, хворих на сечостатевої кандидоз. Порушення мікроценозу кишечника з різним ступенем виразності дисбактеріозу встановлено у 64 (55,2 %) жінок. У матеріалі з кишечника відповідних пацієнток виявлено також дріжджоподібні гриби з високими показниками їхнього кількісного вмісту. При зіставленні видового складу грибів ро-

ду *Candida*, виділених з піхви та кишечника, встановлено їхню ідентичність у 62 (96,9 %) з 64 хворих, що підтверджує концепцію щодо можливості автоінфікування при розвитку рецидивів сечостатевого кандидозу.

Доведено суттєвий вплив характеру порушень піхвового мікроценозу і ступеня виразності порушень мікробної екології кишечника на характер клінічного перебігу сечостатевого кандидозу у жінок. У більшості хворих на сечостатевий кандидоз із супутнім дисбактеріозом кишечника діагностовано екстрагенітальні мікотичні ураження, зокрема періанальної ділянки, пахвинно-стегнових зморщок, слизових оболонок ротової порожнини, що може спричиняти хронізацію і рецидив запального процесу. З урахуванням результатів досліджень визначена методологічна система алгоритмів загальноклінічного, лабораторного і спеціального обстеження хворих на сечостатевий кандидоз жінок, що сприяє розробці адекватних, комплексних підходів до лікування.

При розробці тактики системної антимікотичної терапії сечостатевого кандидозу доцільним є у кожному клінічному випадку проводити лабораторне виділення та ідентифікацію видів дріжджоподібних грибів роду *Candida*, а також визначення чутливості ідентифікованих видів грибів до існуючих антимікотичних препаратів. З використанням просвітлювального електронного мікроскопа вивчено структурно-морфологічні зміни у виділених з

піхви і кишечника хворих жінок культурах грибів видів *C. albicans* та *C. krusei* при інкубації за наявності антимікотиків ітраконазолу і флуконазолу. Встановлено, що при лікуванні сечостатевого кандидозу у жінок на сучасному етапі найбільш раціональним є застосування новітніх системних антимікотиків, зокрема похідних триазолового ряду. Узагальнений аналіз терапевтичної ефективності системних антимікотиків ітраконазолу та флуконазолу при лікуванні жінок, хворих на різні клінічні форми сечостатевого кандидозу, свідчить про досягнення етіологічного і клінічноговиліковування у 94,7 та 93,2 % пацієток відповідно.

На підставі результатів комплексних клініко-мікробіологічних досліджень розроблено удосконалений, патогенетично обґрунтований метод лікування сечостатевого кандидозу у жінок, який передбачає індивідуалізоване застосування одного з системних антимікотичних препаратів триазолового ряду (ітраконазол, флуконазол) та антимікотиків місцевої дії, а також проведення терапевтичної корекції бактеріального вагінозу і нормалізації порушень мікроценозу кишечника з урахуванням характеру та тяжкості виявлених порушень. Проведення запропонованої комплексної терапії при сечостатевому кандидозі у жінок дозволяє досягти етіологічного та клінічноговиліковування хворих та сприяє усуненню патогенетичних механізмів автоінфікування, що запобігає розвитку рецидивів захворювання.

Р.А. Степаненко, В.В. Короленко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Оптимізація діагностики та лікування папіломавірусної генітальної інфекції

На сучасному етапі папіломавірусна генітальна інфекція (ПВГІ) посідає за розповсюдженістю провідне місце у групі захворювань, що передаються переважно статевим шляхом. Їй властива висока контагіозність. ПВГІ з однаковою частотою діагностують як у жінок, так і у чоловіків. При цьому частота інфікування коливається залежно від вікових та статевих характеристик груп населення. Згідно з даними деяких зарубіжних дослідників, розповсюдженість ПВГІ варіює від 36 % у жінок віком до 25 років до 2,8 % у жінок віком 45 років і старше.

Етіологічним чинником ПВГІ є низка типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Папіломавіруси належать до родини *Papovaviridae* (паповавіруси), що є найдрібнішими з усіх відомих вірусів, які містять дволанцюгову ДНК. На сьогодні ідентифіковано понад 140 типів папіломавірусів. Встановлено, що понад 70 типів є збудниками різних захворювань людини.

Інфікування людини може відбуватись як одним, так і кількома типами ВПЛ. Передача ВПЛ зазвичай відбувається при статевих контактах з хворим або вірусоносієм через мікропошкодження епітелію, глибина яких досягає клітин базального шару епідермісу, до яких ВПЛ має високий ступінь тропізму.

Численними молекулярними та епідеміологічними дослідженнями, проведеними останніми десятиліттями, було встановлено, що цервікальне зараження деякими типами ВПЛ є передвісником виникнення цервікальних новоутворень.

Підтвердженням важливості медичного та медико-соціального значення проблем, пов'язаних з ПВГІ, є присудження у 2008 році Нобелівської премії в галузі медицини і фізіології німецькому спеціалісту Гаральду цур Хаузену за відкриття провідної ролі ВПЛ у виникненні раку шийки матки у жінок.

Протягом 2007–2009 рр. нами було комплексно обстежено і проліковано 107 жінок віком від 18 до

49 років з підтвердженим діагнозом ПВГІ. Серед обстежених жінок переважали особи (85,4 %) молодого віку (від 18 до 35 років).

Встановлено існування взаємозв'язку між формами перебігу ПВГІ та інфікованістю генітальними типами ВПЛ різного ступеня онкогенного ризику: у 45 % жінок, хворих на ПВГІ, було діагностовано клінічну (доброякісну) форму перебігу захворювання, у 31 % — субклінічну форму, у 24 % — латентну (безсимптомну) форму перебігу. Для клінічної форми перебігу захворювання характерною була інфікованість генітальними типами ВПЛ низького онкогенного ризику (типи 6, 11); для латентної та субклінічної — типами ВПЛ високого і середньовисокого онкогенного ризику (типи 16, 18, 31, 33, 35). Це свідчить про необхідність своєчасного діагностування методом ПЛР персистуючих генітальних типів ВПЛ, що є важливим для прогнозу розвитку злоякісної трансформації маніфестних виявів ПВГІ та проведення своєчасного лікування.

Встановлено певні відмінності у клінічних виявах ПВГІ при клінічній формі перебігу інфекції. Клінічна картина ураження у 85,4 % жінок характеризувалася наявністю типових гострокінцевих кондилом з екзофітним ростом, які розміщувалися на вузькій основі («ніжіці») та локалізувалися на шкірі і слизових оболонках зовнішніх статевих органів, зокрема у ділянках присінка піхви, малих і великих статевих губах, а також у ділянці заднього проходу; у 14,6 % хворих — комбінацією типових гострокінцевих кондилом з їхніми різновидами, зокрема кератотичними або папульозними кондиломами, які локалізувалися на великих статевих губах. Кератотичні бородавки були представлені себорейним кератозом, що за структурою нагадує «цвітну капусту». Папульозні бородавки куполоподібно піднімалися над поверхню шкіри та мали гладеньку поверхню червоно-бурого кольору. Встановлено, що хворі на клінічну форму перебігу ПВГІ з типовими гострокінцевими кондиломами були інфіковані типами ВПЛ низького онкогенного ризику, а з кератотичними та папульозними кондиломами — типами ВПЛ високого онкогенного ризику.

Серед існуючих на сучасному етапі методів діагностики ПВГІ (клініко-візуальний, кольпоскопічний, цитологічний, гістологічний, молекулярно-генетичний) досить доступним та найбільш інформативним щодо своєчасного встановлення інфікованості генітальними типами ВПЛ є ампліфікаційний ДНК-метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який має діагностичне значення для підтвердження наявності клінічної, субклінічної та латентної (безсимптомної) форм перебігу ПВГІ та дає змогу ідентифікувати окремі типи генітальних

ВПЛ різного ступеня онкогенності, що має суттєве прогностичне значення щодо можливості канцерогенного ризику.

Доведено, що супутніми чинниками, які сприяють активізації експресії генітальних типів ВПЛ та виникненню маніфестних форм перебігу ПВГІ, зокрема клінічної (доброякісної) та субклінічної (прогностично несприятливої щодо ризику розвитку злоякісної трансформації), є діагностовані у більшості обстежених жінок мікст-інфекційні ураження сечостатевих органів.

Важливим чинником тривалого перебігу та розвитку продуктивних клінічних виявів ПВГІ є супресія системи інтерферону (ІФН): у хворих на різні форми перебігу ПВГІ виявлено пригнічення продукції ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  клітинами периферійної крові та зниження вмісту сироваткового ІФН.

Встановлено, що найбільш раціональним щодо досягнення етіологічного та клінічного виліковування хворих на різні форми перебігу ПВГІ є введення специфічної системної противірусної та імунокоригуючої терапії, а також індивідуалізованої місцевої противірусної терапії у комбінації з хіміотерапевтичною деструкцією клінічних виявів цієї інфекції.

Розроблено патогенетично обґрунтований індивідуалізований метод системної і місцевої противірусної та імунокоригуючої терапії, який передбачає при клінічній формі перебігу інфекції системне (внутрішньовенне) введення новітнього препарату специфічної противірусної дії — «Панавіру» по 5,0 мл за схемою: перші три ін'єкції з інтервалом 48 год, інші дві з інтервалом 72 год, з одночасним змашуванням гострокінцевих кондилом препаратом «Панавір гель» 2 рази на добу протягом 4 тиж та проведення прицільних аплікацій на кондиломи препаратом подофілотоксину «Конділін» або препаратом кератолітичної дії «Колломак» (розчин, що містить 20 % саліцилової кислоти і 5 % молочної кислоти), що є похідним подофіліну (екстракт смоли з кореня мандрагори), 1 раз на тиждень протягом 4 тиж; при субклінічній та латентній формах — лише системне (внутрішньовенне) введення препарату «Панавір» за наведеною схемою. Застосування розробленої схеми лікування ПВГІ сприяє нормалізації порушених показників імунного та цитокінового статусу організму, запобігає подальшому прогресуванню клінічних виявів інфекції та можливості розвитку злоякісної трансформації, а також дозволяє досягати клінічного та етіологічного виліковування хворих та сприяє запобіганню подальшого розповсюдження цієї інфекції, що має медичне та медико-соціальне значення.

Н.О. Савичук<sup>1</sup>, Б.Г. Коган<sup>2</sup>, О.Є. Олійник<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

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

## Імунний статус і типи імунної відповіді пацієнтів при герпесвірусній інфекції слизових оболонок сечостатевого тракту та порожнини рота

Інфекційно-запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота – початкового відділу травного й дихального трактів і сечостатевого тракту – первісних локусів MALT-системи – спричиняють формування локального імунодефіциту, передусім секреторного. Імунна відповідь пацієнтів із герпесвірусною інфекцією характеризується як вторинна імунна недостатність (ВІН) і асоціюється зі змінами у локальному та системному імунитеті. ВІН охоплює усі ланки імунитету, що виявляється зменшенням відносних та абсолютних показників, зниженням функціональної активності лімфоцитів, зменшенням вмісту всіх класів імуноглобулінів. Клітинна ланка імунитету зазнала супресії ( $p < 0,05–0,001$ ) з боку популяції лімфоцитів з фенотипом  $CD3^+$  ( $(1,16 \pm 0,06) \cdot 10^9/\text{л}$ ),  $CD3^+CD56^+$  ( $(1,99 \pm 0,09) \%$ ),  $CD3^+HLA-DR^+$  ( $(8,89 \pm 0,82) \%$ ),  $CD16/56^+$  ( $(0,31 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ ),  $CD16/56^+CD8^+$  ( $(17,28 \pm 0,78) \%$ ),  $CD3^+CD4^+$  ( $(0,76 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ ),  $CD3^+CD4^+45RA$  ( $(60 \pm 5,16) \%$ ),  $CD3^+CD8^+$  ( $(0,50 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ ). Спостерігається реверсія співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій  $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$  у бік зниження  $CD3^+CD8^+$  ( $1,52 \pm 0,85$ ), що вказує на зменшену здатність до проліферації. Натомість кількість В-лімфоцитів зростає ( $(0,59 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ ). У периферичній крові спостерігається лімфоцитоз ( $(53,54 \pm 5,25) \%$ ;  $p < 0,01$ ). Активність фагоцитів пригнічена ( $(56,40 \pm 5,22) \%$ ;  $p < 0,05–0,001$ ) за рахунок зменшення їхньої поглинальної здатності (інтенсивність –  $4,67 \pm 2,22$ ), значно знижений функціональний резерв редокс-потенціалу ( $(47,65 \pm 5,26) \%$ ;  $p < 0,05–0,001$ ) за рахунок НСТ-стимульованого (НСТ-резерв –  $(16,51 \pm 0,78) \%$ ) на тлі підвищеної спонтанної бактерицидності (НСТ-спонтанний –  $(12,78 \pm 0,8) \%$ ;  $p < 0,05–0,001$ ). Гуморальна ланка імунитету має ознаки дизрегуляції: на тлі В-лімфоцитозу виявляється дисімуноглобулінемія за рахунок дефіциту в сироватці крові вмісту IgG, IgA, IgM (відповідно  $(8,81 \pm 0,44)$ ,  $(1,10 \pm 0,05)$  г/л ( $p < 0,05–0,001$ ),  $(0,91 \pm 0,04)$  г/л); зростає кон-

центрація циркулюючих імунних комплексів –  $(62,62 \pm 5,10)$  опт. од.,  $p < 0,05–0,001$ ), підвищується вміст еозинофілів ( $(6,28 \pm 2,55) \%$ ,  $p < 0,01$ ) у периферичній крові, завдяки сенсibiliзуючому впливу асоціації збудників та автоімунної патології. Дефіцит S-IgA ( $(0,40 \pm 0,02)$  г/л,  $p < 0,05–0,001$ ), як фактора локального імунитету в змішаній слині, пов'язаний зі зменшенням кількості Т-лімфоцитів.

У результаті поглибленого аналізу характеру імунної відповіді були виділені характерні особливості, що дозволило визначити 5 типів імунної відповіді й відобразити тяжкість клінічної картини. I та II типи імунної відповіді мали активований варіант, що свідчило про нормальну реакцію організму на герпесвірусну інфекцію (підвищення клітинної ланки). Відмінність полягала в більшій активації Т-лімфоцитів у I типі порівняно з II, більшій кооперативній взаємодії субпопуляцій лімфоцитів:  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD19^+$  ( $(0,42 \pm 0,21) \cdot 10^9/\text{л}$ ) і макрофагів, що виявлялося більшим синтезом антитіл класів IgM, IgG і sIgA ( $(1,45 \pm 0,08)$ ,  $(12,73 \pm 0,63)$ ,  $(1,02 \pm 0,05)$  г/л), зокрема специфічних протигерпетичних, та свідчило про активний (загострений) інфекційний процес. III тип імунної відповіді, охарактеризований як вторинний імунодефіцит за клітинним типом (Т-ланка та фактори природженої резистентності). IV тип мав лабораторний вияв у вигляді пригнічення клітинної і значної активації гуморальної ланки: лімфоцитоз, моноцитоз, еозинофілія, В-лімфоцитоз, значне підвищення циркулюючих імунних комплексів – ВІН, з автоімунним або інфекційно-імунолімфопроліферативним синдромом. V тип мав ВІН за комбінованим варіантом: більші показники факторів клітинної (Т-лімфоцити і фактори природженої резистентності), фагоцитарної та гуморальної ланок. Виявлено залежність між зменшенням тяжкості захворювання та типом імунної відповіді. Активований тип фізіологічної імунної відповіді (I і II типи) становив  $(38,2 \pm 0,59) \%$ , а при патології (III–V типи) –  $(61,8 \pm 0,34) \%$ .

Б.Г. Коган<sup>1</sup>, Н.О. Савичук<sup>2</sup>, О.Є. Олійник<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Колонізаційна резистентність пацієнтів при моно- та асоційованих формах герпесвірусної інфекції слизових оболонок сечостатевого тракту та порожнини рота

Вивчення ролі вірусу герпеса (ГВ) у формуванні деструктивно-запальних форм уражень при герпесвірусній інфекції (ГВІ) слизових оболонок, зокрема сечостатевого тракту та порожнини рота (СОПР), свідчить, що захворювання перебігає з домінуванням асоційованої форми над моноформою, виявлено етіологічну значущість практично всіх видів збудників. Асоціації ГВ визначили у 66,7 % пацієнтів переважно у формі сумісного персистування EBV + HHV-6 (15,5 %) та HSV-1/HSV-2 + EBV (12,2 %), рідше — у формі асоціацій HSV-1/HSV-2 + HHV-6 (7,7 %) та HSV-1,-2 + EBV + CMV + HHV-6 (5,5 %). З однаковою частотою трапляються асоціації (4,5 %): EBV + CMV + HHV-6 + HHV-7; CMV + HHV-6 + HHV-7; HSV-1/HSV-2 + EBV + CMV + HHV-6 + HHV-7; HSV-1/HSV-2 + EBV + CMV; HSV-1/HSV-2 + EBV + HHV-6; HSV-1/HSV-2 + EBV + HHV-7; HSV-1 + HHV-7; EBV + HHV-6 + HHV-7; HHV-6 + HHV-7; HHV-6 + HHV-8; HSV-1 + VZV + CMV; HSV-1 + CMV; HSV-1 + HHV-6 + HHV-7. Моноформи інфекції виявлено у 32,4 %: EBV (42,8 %); HHV-6 (35,7 %); HSV-1 (10,8 %), HSV-2 (7,14 %). Це є підставою для проведення діагностики та моніторингу ерадикаційної ефективності лікувально-профілактичного комплексу щодо всієї групи ГВ з використанням серологічних та імунобіологічних методів — ІФА та ПЛР. Інфекційно-запальні захворювання СОПР (початкового відділу травного й дихального трактів) і сечостатевого тракту — первісних локусів MALT-системи — спричиняють порушення колонізаційної резистентності. Виявами дисбалансу системи антиінфекцій-

ної резистентності СОПР у пацієнтів з асоційованою фоною ГВІ є превалювання декомпенсованої (48,9 %) та субкомпенсованої (31,1 %) форм дисбіозу порожнини рота та нижніх відділів травного каналу, тоді як при моноформі захворювання переважно виявлено компенсовані форми порушення мікроекології (73,9 %). В умовах асоціації з ГВ найбільш імовірними асоціантами серед індигенної флори є *St. aureus* (63,3 %) та гриби роду *Candida* (60,0 %). Зазначені особливості характеру біоценозу виявлено й у дистальних відділах травного каналу. У пацієнтів з асоційованою фоною ГВІ спостерігається превалювання субкомпенсованої ((63,3 ± 0,64) %) та декомпенсованої ((20,0 ± 0,94) %) форм дисбіозу, а при моноформі захворювання — компенсовані форми ((65,2 ± 0,87) %). Порушення мікроекології верхніх і нижніх відділів травного каналу на тлі дефіциту локального імунітету СОПР у пацієнтів з асоційованою ГВІ слизових оболонок свідчить про зрив толерантності до умовно-патогенної флори та порушення системи антиінфекційної резистентності. Вираженість дефіциту зростає зі збільшенням ступеня тяжкості захворювання.

На підставі аналізу результатів клінічних, вірусологічних, імунологічних, мікробіологічних досліджень у хворих з моно- та асоційованою фоною ГВІ виявлено патогенетичне значення діагностованих порушень, що впливають на характер клінічного перебігу, імовірність виникнення рецидивів захворювання та потребують корекції за участі лікарів-дерматовенерологів, стоматологів та спеціалістів інших фахів.

Б.Г. Коган<sup>1</sup>, О.Є. Олійник<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Діагностика та моніторинг рецидивуючого герпесу шкіри та слизових оболонок у пацієнтів із вторинною імунною недостатністю герпесвірусного генезу

Рецидивуючий герпес шкіри та слизових оболонок (РГШіСО) часто маніфестує у пацієнтів з вторинною імунною недостатністю (ВІН) герпесвірусного генезу, що зумовлює значну розповсюдженість, зміну клінічних виявів, схильність до генералізації, збільшення питомої ваги атипичних форм інфекцій, асоційованих з різними типами герпесві-

русів (ГВ). Це обґрунтовує необхідність розробки раціональних підходів до діагностики та моніторингу захворювання. Дерматовенеролог і стоматолог є першою ланкою у наданні медичної допомоги. Важливо скерувати пацієнта на консультації до спеціалістів інших фахів з позиції узгодженості та обстеження на всю герпетичну групу. Вдосконале-

но діагностику існуючих методів та розроблено програму етапної комплексної етіологічної верифікації РГШіСО на всі типи ГВ і стану імунної системи, яка описує саме асоційовані та (або) атипіві клінічні форми з урахуванням підвищення ефективності й зменшення вартості діагностики.

Обстежено 43 пацієнти із урогенітальним та орофациальним герпесом у період рецидиву. Діагноз РГШіСО визначали на підставі ретельного збору епідеміологічних даних (наявність в анамнезі перенесеного гострого герпесу (лабіаліс, назаліс, геніталіс, герпетичний кон'юнктивіт, дерматит, паронімії); схильність найближчих родичів до РГШіСО), анамнезу розвитку захворювання і клінічного обстеження (наявність перенесеного гострого герпесу орофациальної ділянки та, можливо, РГШіСО будь-якої локалізації, виявлення характерної динаміки і клінічних виявів захворювання — можливе підвищення температури, регіонарний (підщелепний), периферійний лімфаденіт, пухирцево-ерозивні елементи висипки з серозним чи серозно-геморагічним вмістом на шкірі, червоною облямівкою губ чи на слизових оболонках. Лабораторний комплекс включав цитологічний метод (зішкряби), дублювання імунобіологічного (ПЛР) та імунохімічного методів обстеження (ІФА, авідність антитіл до HSV та CMV) різних біологічних середовищ (кількісний аналіз ПЛР слини, зішкрябів, сироватки крові тощо), що збільшує вродгідність етіологічної верифікації; визначення інфі-

кованості іншими представниками TORCH-комплексу, наявності маркерів паразитарних захворювань, можливості синергізму їхньої патологічної дії в умовах асоційованої персистенції. З'ясування імунопатогенетичних механізмів, стану мікробіоценозу верхніх і нижніх відділів травного каналу, сечостатевого тракту, загального і локального імунітету методами 1–3 рівнів; біохімічних показників білкового, вуглеводного та ліпідного обміну у сироватці крові як маркерів ризику генералізації РГШіСО, вивчення морфофункціонального стану органів черевної порожнини, малого таза методом УЗД, з визначенням характеру перебігу інфекційного процесу в пацієнтів із ВІН вірусного генезу, факторів рецидивування та прогресування залежно від ступеня тяжкості захворювання, віку, статі. Діагностичний моніторинг за ефективністю лікування передбачає регресію клінічних симптомів та стійку ремісію; значне зменшення або негативний результат ДНК методом ПЛР (після лікування через 1 міс); зниження рівня специфічних ІgM-, ІgG-антитіл (через 1–2 міс після лікування), ступеня тяжкості ураження шкіри, СОПР; стабільність клінічних даних та імунологічних показників при проведенні трьох імунологічних досліджень з інтервалом в 1–2 міс. Диспансерне спостереження при ВІН герпесвірусного генезу — це динамічне спостереження лікарем-імунологом упродовж 5 років з клініко-лабораторним контролем кожні 3–6 міс.

Б.Г. Коган<sup>1</sup>, О.Є. Олійник<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Лікування рецидивуючого герпесу шкіри та слизових оболонок у пацієнтів з вторинною імунною недостатністю герпесвірусного генезу

Упродовж останнього десятиліття у структурі захворювань спостерігається зростання частки уражень інфекційно-алергічного та імуно-запального характеру, асоційованих форм герпесвірусних інфекцій (ГВІ). Серед захворювань урогенітального тракту, щелепно-лицьової ділянки та слизової оболонки порожнини рота (СОПР) провідне місце займають гострий та рецидивуючий герпес. До особливостей сучасного клінічного перебігу ГВІ належать більш виразні вияви, збільшення тривалості і тяжкості перебігу хвороби, терміну епітелізації деструктивно-запальних дефектів, здатність до генералізації, ураження більш ніж однієї анатомічної ділянки (дерматит, хейліт, стоматит, гастродуоденіт тощо), часті рецидиви; розвиток тяжких ускладнень (кровотеч, перфорацій) з інвалідацією, висока ймовірність формування асоціацій збудників, резистентних до традиційного лікуван-

ня. Тому поглиблене вивчення патологічних механізмів формування, прогресування та рецидивування ГВІ, особливо на тлі синдрому поліморбізму та вторинної імунної недостатності (ВІН), розробка нових підходів до лікування з високою протирецидивною ефективністю є актуальною проблемою сучасної науки і практики.

Дерматовенеролог і стоматолог є першою ланкою у наданні медичної допомоги. Важливо скерувати пацієнта на консультації та лікування до спеціалістів інших фахів з принципом узгодженості. Теоретично обґрунтовано, розроблено та вивчено програму комплексного лікування ГВІ урогенітального тракту, щелепно-лицьової ділянки та СОПР для визначення її клінічної, протирецидивної, ерадикаційної й імунокорегуючої ефективності, враховуючи роль асоціацій герпесвірусів (ГВ) у формуванні деструктивно-запальних

уражень. Обстежено 43 пацієнти з урогенітальним та орофациальним герпесом у період рецидиву. На кожному з етапів лікування вирішували певний комплекс завдань, враховуючи біологічні властивості ГВ (здатність до персистенції, молекулярної мімікрії та модуляції), що зумовлює значний період захворювання, динаміку порушень імунної регуляції та системи антиінфекційної резистентності, залучення до патологічного процесу інших органів і систем з формуванням феномену поліморбізму. При визначенні завдань кожного лікувального етапу враховували динаміку і значущість виявлених порушень гомеостазу і загальноприйняті принципи реабілітації пацієнтів з хронічними рецидивуючими захворюваннями.

Використання основного курсу етіотропної терапії (I етап — період загострення, термін — 7–14 днів після лабораторного підтвердження етіологічної ролі ГВ) у складі комплексного лікування ГВІ урогенітального тракту, щелепно-лицьової ділянки та СОПР скорочує тривалість рецидиву захворювання, але не сприяє елімінації асоціації збудників і відновленню системи протиінфекційного захисту, тому не забезпечує протирецидивної ефективності лікування. Найбільше скорочення тривалості рецидиву захворювання відмічено у пацієнтів при використанні етіотропних препаратів другого покоління основним курсом («Вальтравір»), додатковому включенні до складу комплексного лікування на I етапі препаратів для патогенетичної терапії: цитокінових імуномодуляторів при імунній дисфункції системно та локально («Лаферобіон»), препаратів імуноглобулінів (специфічних імуноглобулінів за етіологічними показаннями для дом'язового та довенного введення) та конкурентного пробіотика з імуномодельовальною властивістю («Субалін») при дисбіозах слизових оболонок, а також локально аплікації «Герпевіру» (на шкіру та слизову оболонку урогенітального тракту). Зазна-

чений терапевтичний комплекс доцільно використовувати у пацієнтів при дисбіозі I і II ступеня, ВІН I ступеня та відсутності сенсibilізації.

Застосування двохетапного основного і пролонгованого курсів етіотропного лікування («Вальтравір», пульс-терапія протягом 1–12 міс) ГВІ урогенітального тракту, щелепно-лицьової ділянки та СОПР у пацієнтів у період рецидиву і реконвалесценції (II етап, з 15 дня від початку захворювання), а також додаткове включення препаратів для патогенетичної терапії: індукторів інтерферогенезу («Нуклеїнат» та/або «Біолейкін») після закінчення або з передостаннього дня закінчення прийому інтерферонів, 1–2 курси, та пролонгованого курсу конкурентного пробіотика з імуномодельовальною властивістю («Субалін») при тяжких дисбіозах (II–IV ступеня) до складу комплексного лікування на II етапі, а у період реабілітації (III етап лікування) — імуномодулятора бактеріального походження («Імудон») — забезпечує стійкий протирецидивний ефект у пацієнтів. При цьому досягається висока ерадикаційна ефективність, відновлення колонізаційної резистентності й імунної відповіді, усунення виявів сенсibilізації.

Зазначену схему лікування слід застосовувати у разі тяжкої форми ГВІ, особливо при асоційованій формі, ВІН герпесвірусного генезу, а також у разі ризику появи резистентних форм збудників унаслідок багаторазового використання традиційних етіотропних препаратів, при дисбіозі II–IV ступеня, виражених імунодефіцитах, ускладнених сенсibilізацією.

Диспансерне спостереження (IV етап) передбачає проведення дієто-, фіто-, гомеопатичної терапії для підтримання стабільності функціонування системи антиінфекційної, колонізаційної резистентності й імуно-ендокринної регуляції; підготовку до вакцинації протигерпетичною вакциною (1, 2 тип) після консультації лікаря-імунолога.

Г.О. Безкоровайна

Тернопільський обласний комунальний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

## Особливості перебігу мікст-секстрансмісивних інфекцій у пацієнтів «Клініки, дружньої до молоді»

На основі багаторічного аналізу захворюваності пацієнтів дерматовенерологічного кабінету «Клініки, дружньої до молоді» при Тернопільському обласному комунальному клінічному шкірно-венерологічному диспансері встановлено, що 73,64 % пацієнтів мають захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Виявлено, що 14,44 % осіб з діагностованими ЗПСШ мають змішані інфекції.

Встановлено, що змішані секс-трансмівні інфекції у 72 % пацієнтів характеризуються латент-

ним перебігом без гострих запальних ознак. Водночас наявність 2 і більше ЗПСШ одночасно спричиняє статистично достовірне зниження рівня андрогенів у юнаків, особливо при хронічних формах мікст-інфекцій. Аналогічний негативний вплив змішаних ЗПСШ на рівень естрогенів встановлено і в пацієнок-дівчат. Отримані попередні дані спонукають до поглибленого вивчення перебігу мікст-секстрансмісивних інфекцій у молоді, як однієї з причин порушення репродуктивної функції.

В.И. Степаненко, Е.П. Шевченко, Т.С. Коновалова, Л.В. Сологуб, Т.В. Коржова  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Современная диагностика урогенитальных микст-инфекций

Урогенитальные инфекции являются наиболее распространенными заболеваниями среди инфекций, передающихся преимущественно половым путем, и продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения. На современном этапе преобладают латентные и персистирующие формы клинического течения урогенитальных инфекций, что существенно усложняет их своевременную диагностику.

Урогенитальные инфекции у мужчин и женщин могут приводить к серьезным нарушениям репродуктивной функции. Урогенитальные моноинфекции встречаются достаточно редко. В генезе большинства патологических изменений, происходящих в урогенитальной системе, доминирующее место занимают микст-инфекционные агенты. Особая роль в этом аспекте принадлежит хламидиям и микоплазмам.

Целью нашего исследования было определение количества случаев сочетанности хламидийно-мико(уреа)плазменных инфекций у пациентов с нарушением репродуктивной функции и воспалительными заболеваниями мочеполовой системы с использованием метода полимеразной цепной реакции.

Комплексное обследование на наличие хламидийно-мико(уреа)плазменной инфекции проведено у 254 пациентов с нарушением репродуктивной функции и наличием воспалительных процессов урогенитального тракта. Из них 126 мужчин и 128 женщин в возрасте от 20 до 35 лет. Исследования проводили в отделе ДНК-технологии лаборатории Александровской клинической больницы г. Киева. Забор материала у больных осуществляли из мочеполовых органов: у мужчин — из уретры и предстательной железы, у — женщин из уретры, вагины и цервикального канала. Для исследования использовали метод амплификации нуклеиновых кислот или метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем Ампли Сенс, разработанных ЦНИИ эпидемиологии МЗ Российской Федерации. Анализ продуктов амплификации проводили с помощью электрофореза в агарозном геле.

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

Наличие одной инфекции было диагностировано у 76 (29,9 %) пациентов, микст-инфекции — у 178 (70 %). При этом у большинства больных диагностировано уреа-микоплазменные инфекции — 115 (64,6 %) положительных результатов, из них: на *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* — 53,9 %, на *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* — 11,7 %, на *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma genitalium* — 3,9 %, на *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealiticum* — 6,7 %. Сочетание хламидий, мико-уреаплазм обнаружили у 42 (23,5 %) пациентов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* — у 5 %, *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* — у 5,6 %, *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealiticum* — у 12,9 %. Сочетание двух видов возбудителей урогенитальных инфекций выявлено у 157 (88,2 %) пациентов, а трех видов — у 21 (11,7 %).

Проведенные лабораторные исследования (ПЦР) свидетельствуют, что у 64,6 % обследованных пациентов, страдавших воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, были диагностированы условно-патогенные микроорганизмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*), а у остальных — сочетание этих условно-патогенных микроорганизмов с абсолютными патогенами (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*).

У 23,3 % обследованных методом ПЦР больных была диагностирована *Mycoplasma genitalium*. Среди возбудителей урогенитального микоплазмоза этот вид микоплазм имеет наиболее сильный патогенный потенциал и влияет на развитие бесплодия, особенно у мужчин.

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

**Шановні читачі!**

Якщо ви бажаєте гарантовано отримувати «Український журнал дерматології, венерології, косметології» у **2011 році**, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 167, передплатний індекс 23965; вартість одного номера 21 гривня 76 копійок);
- у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. В призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату та заповнену анкету читача надішліть на адресу: *01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а*  
*Редакція «Українського журналу дерматології, венерології, косметології».*

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.

**Анкета читача**

Прізвище, ім'я, по батькові \_\_\_\_\_

Спеціальність, вчений ступінь та звання \_\_\_\_\_

Місце роботи, посада \_\_\_\_\_

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_ Адреса електронної пошти (e-mail) \_\_\_\_\_



Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк-отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
Код:				Розрахунковий рахунок:								МФО банку:															
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського журналу дерматології, венерології, косметології»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк-отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
Код:				Розрахунковий рахунок:								МФО банку:															
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського журналу дерматології, венерології, косметології»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Заява на переказ готівки

Квитанція

## 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 глутатіонової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник. — 1998. — Т. 2, № 2. — С. 80–84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med. — 1998. — Vol. 91, N 2. — P. 71–92.)

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та 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**