

ISSN 1727-5725

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-
дерматовенерологів і косметологів

№ 1 (44)
2012

УЖДВК

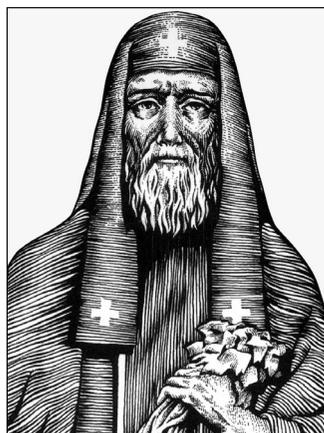
УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор В. Г. Коляденко

ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2012 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

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,
академік 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 Вченою Радою

НМУ імені О. О. Богомольця

Протокол № 5 від 24.02.2012 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 28.02.2012 р.
Замовлення № 0112Д
Ум. друк. арк. 16,04
Формат 60×84/8
Папір крейд., Друк офсет.
Наклад — 3000 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: vitapol@i.com.ua

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бережна Н. М.

Боднар П. М.

Глухенький Б. Т.

Головченко Д. Я.

Драннік Г. М.

Коган Б. Г.

Никула Т. Д.

Степаненко В. І.

заступник головного
редактора

Чекман І. С.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Айзятұлов Р. Ф. (Донецьк)

Андрашко Ю. В. (Ужгород)

Афоніна Г. Б. (США)

Бочаров В. А. (Запоріжжя)

Волощенко І. І. (Київ)

Галнікіна С. О. (Тернопіль)

Глінський Вєслав (Польща)

Грандо Сергій (США)

Гребенніков В. А. (Росія)

Гуркевич Ганна (Польща)

Дащук А. М. (Харків)

Дудченко М. О. (Полтава)

Дюдюк А. Д. (Дніпропетровськ)

Зайченко О. І. (Львів)

Каденко О. А. (Хмельницький)

Калюжна Л. Д. (Київ)

Кац Стефан (США)

Клименко М. Н. (Київ)

Кравченко В. Г. (Полтава)

Кубанова Г. О. (Росія)

Лабінський Р. В. (Львів)

Лебедюк М. М. (Одеса)

Лобанов Г. Ф. (Київ)

Ляшенко І. Н. (Вінниця)

Мавров Г. І. (Харків)

Притуло О. О. (Сімферополь)

Проценко Т. В. (Донецьк)

Радіонов В. Г. (Луганськ)

Рахматов А. Б. (Узбекистан)

Рибалко М. Ф. (Херсон)

Рижко П. П. (Харків)

Романенко В. М. (Донецьк)

Рубінс Андріс (Латвія)

Скляров В. І. (Житомир)

Скрипкін Ю. К. (Росія)

Танстол Іня (США)

Федотов В. П. (Дніпропетровськ)

Фучіжи І. С. (Одеса)

Хара О. І. (Тернопіль)

Чінов Г. П. (Сімферополь)

Яблонська Стефанія (Польща)

Яговдік М. З. (Білорусь)

Відповідальний секретар

Пуришкіна О. Д.

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

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

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

Матеріали зі знаком © та □ друкуються на правах реклами.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В. О. Сердюковим.

ЗМІСТ

9 ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

РЕФОРМУВАННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- 10 Структура організації надання дерматологічної та венерологічної допомоги у провідних країнах світу в аспекті перспектив реформування дерматовенерологічної служби в Україні
В.І. Степаненко, В.В. Короленко

ДЕРМАТОЛОГІЯ

- 19 Терапия NB-UVB (311 нм) как современный патогенетически обоснованный метод коррекции системного воспаления у больных псориазом
О.А. Притуло, В.А. Бабанин
- 25 Дискусійні питання артропатичного псоріазу як суглобового синдрому псоріатичної хвороби
О.О. Сизон, В.І. Степаненко
- 36 Стратегия и тактика дерматовенеролога при выборе средств наружной терапии
Э.А. Мурзина
- 45 Безопасность и эффективность дезлоратадина у 9246 больных с хронической идиопатической крапивницей в клинической практике
- 48 Функциональная морфология кожи: от основ гистологии к проблемам дерматологии
Э.Ф. Баринов, Р.Ф. Айзятюлов, М.Э. Баринова, О.Н. Сулаева
- 55 Рациональный выбор топического стероида
Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова
- 59 Клінічний досвід терапії псоріазу
О.Є. Федоренко
- 65 Эффективность крема «Дермалекс» у детей с атопическим дерматитом
Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черновол, А.Г. Костюкова
- 70 Порівняння профілю безпечності деяких топічних глюкокортикостероїдів на основі аналізу та дослідження критеріїв оцінки відносного терапевтичного індексу
О.Ю. Туркевич

КОСМЕТОЛОГІЯ

- 82 Досвід застосування сукупного методу корекції гіпермімічних зморщок та інволюційно зміненої шкіри обличчя
М.А. Юдін

МІКОЛОГІЯ

- 88 Место «Ламикона» в терапии дерматофитий
Л.А. Болотная, Е.С. Шмелькова, Е.И. Сариян
- 94 Комплексная терапия больных микозом стоп старших возрастных групп
О.С. Имамов, Н.Д. Икрамова
- 100 Патогенетические механизмы кандидоза кожи при сахарном диабете
О.В. Рай, С.А. Туркевич
- 107 Терапія хворих на орофасціальний кандидоз із інфекцією, спричиненою вірусом Епштейна — Барр
Д.С. Поліщук, С.Й. Поліщук, С.А. Бондар
- 111 Исследование по изучению деконтаминации стелек, колонизированных *Trichophyton rubrum*: эффект 1 % порошка-спрея тербинафина и 1 % раствора-спрея тербинафина
M.F. de Chauvin

ВЕНЕРОЛОГІЯ

- 119 Доцільність застосування протирецидивної терапії у хворих на генітальний герпес
Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова
- 125 Пенцикловир в лечении лабиальной формы простого герпеса
Т. Таха, Д. Нажмутдинова

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- 128 Актуальність гепатопротекторної терапії у хворих на псоріаз
О.О. Ошивалова

РЕЦЕНЗІЇ

- 133 Рецензія на монографію к. мед. н. К.В. Коляденко
Kiev school of dermatology in prerevolutionary (1917) period
(«Киевская дерматологическая школа в дореволюционный период»)
Karl Holubar

З ІСТОРІЇ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

- 134 Іван Федорович Зеленеv — видатний представник київської дерматологічної школи
П.М. Недобой, К.В. Коляденко, Б.П. Недобой

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

- 136 За матеріалами зарубіжних наукових видань
Підготував В.В. Короленко
- 138 ДО УВАГИ АВТОРІВ

**Шановні колеги,
члени Української асоціації
лікарів-дерматовенерологів і косметологів!**

Інформуємо вас про те, що чергова науково-практична конференція нашої асоціації «Структурно-організаційна перебудова дерматовенерологічної служби в умовах реформування системи охорони здоров'я в Україні» внесена до Реєстру МОЗ України й відбудеться 3–4 жовтня 2012 року у м. Чернівці. Завдяки партнерським відносинам УАЛДВК з нинішнім керівництвом Європейської академії дерматології та венерології (ЄАДВ) для участі в роботі конференції будуть запрошені провідні дерматовенерологи Європи. Відповідно до постанови науково-практичної конференції УАЛДВК від 13 жовтня 2011 року (м. Полтава) норма представництва на конференції від регіональних осередків УАЛДВК – 1 делегат від 10 членів осередку. Організаційні внески за участь у конференції від офіційних делегатів не збиратимуться.

Також повідомляємо, що УАЛДВК планує колективну поїздку членів асоціації для участі в роботі 21-го конгресу ЄАДВ, який відбудеться 27–30 вересня 2012 року (м. Прага, Чехія). Завдяки дружнім стосункам УАЛДВК з організаторами конгресу розглядається питання про ексклюзивні тарифи для членів української делегації та надання їм підтримки щодо реєстраційного внеску, транспортних послуг, бронювання готелю, візової процедури, екскурсійного обслуговування тощо. Докладніша інформація стосовно конгресу буде найближчим часом надіслана в регіональні осередки УАЛДВК в електронному вигляді.

Крім цього, відповідно до рішення чергового засідання дирекції та комісії УАЛДВК з рейтингового відбору кандидатів для участі в наукових конференціях, з'їздах і стажуванні за кордоном за кошти УАЛДВК (голова – заслужений діяч науки і техніки України проф. Л.Д. Калюжна, секретар – Н.В. Маняк) від 20 травня 2011 року планується преміювати ще 10 молодих лікарів-дерматовенерологів (науковців і практиків) – членів УАЛДВК для участі в роботі цього конгресу: це К.В. Коляденко (Київський міський осередок); Б.В. Литвиненко (Полтавський обласний осередок); О.С. Дудник (Дніпропетровський регіональний осередок); К.Г. Маркевич (Київський міський осередок); І.Я. Черепковська (Рівненський обласний осередок); Д.В. Бочаров (Донецький обласний осередок); Л.І. Боднарчук (Львівський обласний осередок); Н.П. Клягіна (Київський міський осередок); І.П. Мельничук (Тернопільський обласний осередок); М.І. Гордейкін (Донецький обласний осередок). Це буде вже друга поїздка молодих фахівців. Торік десять спеціалістів за кошти УАЛДВК відвідали II Континентальний конгрес Міжнародного дерматологічного товариства та 4-й Все-російський конгрес дерматовенерологів у Санкт-Петербурзі (див. УЖДВК, 2011, № 3).

З повагою
Президент Української асоціації
лікарів-дерматовенерологів і косметологів
доктор медичних наук, професор



В.І. Степаненко

Звернення до лікарів-дерматовенерологів України

Реформування галузі охорони здоров'я України, зокрема перебудова структури надання медичної допомоги населенню на первинному, вторинному та третинному (високоспеціалізованому) рівнях, перебуває на етапі експерименту, який здійснюється в окремих регіонах. У зв'язку із зазначеним постає питання реформування дерматовенерологічної служби, в процесі здійснення якого повинні бути враховані особливості існуючого в Україні диспансерного методу, а також епідемічної ситуації з рівнем захворюваності на хронічні дерматози та інфекції, які передаються переважно статевим шляхом. Ці проблеми потребують особливої уваги з урахуванням та порівнянням досвіду інших країн.

Вважаємо, що невідкладне висвітлення на шпальтах «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» структури організації надання дерматовенерологічної допомоги у провідних країнах світу дуже потрібне для широкого громадського обговорення членами нашої фахової асоціації та подальшого розроблення узагальненого Проекту програми раціонального реформування дерматовенерологічної служби.

Звертаємося до голів регіональних осередків УАЛДВК із закликом невідкладно обговорити статтю на загальних зборах осередків з подальшим наданням пропозицій до Президії УАЛДВК.

Зведений проект буде опубліковано на шпальтах чергового номера нашого журналу з метою підготовки узагальнених пропозицій від УАЛДВК щодо раціонального реформування дерматовенерологічної служби в Україні. Ці пропозиції буде подано до державних структур, які працюють над розробленням стратегії реформування галузі охорони здоров'я України.

**Президент УАЛДВК проф. В.І. Степаненко,
почесні президенти УАЛДВК проф. В.Г. Коляденко, проф. Б.Т. Глухенький**

УДК 616.5-082(477)+616.98-082(477)+614(477)

В.І. Степаненко, В.В. Короленко
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ
Головне управління охорони здоров'я
Київської обласної державної адміністрації

Структура організації надання дерматологічної та венерологічної допомоги у провідних країнах світу в аспекті перспектив реформування дерматовенерологічної служби в Україні

Ключові слова

Дерматовенерологічна служба, реформування, досвід організації, Велика Британія, США, Франція, Німеччина, Росія, Японія, громадські об'єднання лікарів-дерматовенерологів у Європі.

Реформування галузі охорони здоров'я нашої держави є одним із магістральних напрямів її розвитку в умовах сьогодення. Низка питань потребує особливої уваги та всебічного обговорення. Важливе місце посідають проблеми соціально значущих спеціалізованих медичних служб, однією з яких є дерматовенерологічна служба. В процесі її оновлення та оптимізації доцільним є вивчення і раціональне запозичення досвіду зарубіжних країн у цій галузі з метою ви-

роблення рекомендацій, адаптованих до умов вітчизняного медичного простору.

Організація надання дерматологічної допомоги в **Сполученому Королівстві Великої Британії і Північної Ірландії** має певні організаційно-методичні відмінності порівняно з більшістю інших європейських країн. Кількість лікарів-дерматологів дуже незначна — приблизно 500 за населення 60 млн осіб, тобто один дерматолог на 120 000 населення. Це частково відображає той

факт, що дерматологія у цій країні — моноспеціальність, відокремлена від венерології. Усі дерматологи тут повинні мати не менше ніж 3 роки загальної медичної післядипломної освіти і стати членом Королівського коледжу лікарів шляхом складання письмових, усних та клінічних іспитів у цій сфері медицини для допуску до підготовки з дерматології. Навчання (спеціалізація) з дерматології триває протягом чотирьох років. Сертифікація дерматолога ґрунтується на завершенні курсу навчання на підставі поточних випробувань без випускного іспиту. Всі дерматологи мають призначення в лікарню, яке може бути «почесним», якщо вони обіймають академічну посаду в університеті. Лікарняні ставки фінансує Національна служба охорони здоров'я NHS (National Health Service). Приватні дерматологічні кабінети є великою рідкістю. Всіх пацієнтів направляє або лікар загальної (сімейної) практики, або, рідше, інший фахівець, тож є певний попередній відбір.

У практиці дерматологів Великої Британії значне місце посідають пухлини шкіри. Тому практика дерматологічної хірургії стрімко розвивається, незважаючи на терапевтичний напрям навчання. Багато стажистів проходять додаткову хірургічну підготовку зазвичай у США.

Незначна кількість лікарів-дерматологів зумовила ширше залучення медсестер до багатьох аспектів догляду за дерматологічними пацієнтами. В багатьох центрах медсестри виконують біопсію, кюретаж, кріотерапію, лазеротерапію та інші хірургічні процедури.

Групи підтримки пацієнтів відіграють дедалі важливішу роль у наданні інформації про пацієнтів, впливу на уряд щодо виділення додаткових ресурсів для дерматології та фінансування досліджень.

Британська дерматологія стрімко змінюється. Кількість консультантів швидко зростає у зв'язку зі збільшенням потреб пацієнтів. Стажистів занадто мало, щоб задовольнити всі потреби, тому відповідні вакансії можуть займати дерматологи з Європи, які пройшли навчання із загальної внутрішньої медицини, а також з колишніх британських колоній, які мають аналогічні навички. Британська дерматологія стає все більше міжнародною. Крім того, завдяки участі у Європейській академії дерматології та венерології (EADV) та інших європейських фахових організаціях зміцнюються зв'язки з Європою, що сприяє збільшенню кількості спільних клінічних та дослідницьких робіт і дає змогу зрозуміти й оцінити різні підходи до дерматології [2, 6].

Дерматовенерологію визнано як спеціальність у Європі, Азії та Латинській Америці, але не в

англомовних країнах. Раніше така спеціальність існувала в США, однак розділилася: навіть національна асоціація називається Американською академією дерматології (венерологія не згадується). Великобританія в цьому розумінні теж має розбіжності із загальноєвропейською моделлю.

Перед Першою світовою війною у Великій Британії до 60 000 людей щороку помирали від пізніх виявлень сифілісу. Британський дерматовенеролог лікарні Святої Марії в Лондоні — сер Малькольм Морріс — не змирився зі «змовою мовчання» щодо цього питання. Після широкого висвітлення у медичних і нефахових виданнях він ініціював у 1913 році створення Королівської комісії для розслідування проблеми венеричних хвороб. До 1916 року було підготовано звіт, який було покладено в основу нормативного акта, «Правила громадської охорони здоров'я (венеричні хвороби)». Муніципальну владу зобов'язали створити спеціальні клініки для діагностики та ведення венеричних хворих на засадах конфіденційності і безплатності.

Було запроваджено виявлення статевих партнерів та систему анонімних обстежень і спостереження. Незабаром венерологічні клініки створили по всій країні, переважно у складі лікарень, і коли у 1948 році лейбористський уряд націоналізував охорону здоров'я, венерологічну службу було включено до нової Національної служби здоров'я (National Health Service). Створено окрему спеціальність — венерологія, і ця назва проіснувала до 1970-х.

Унаслідок скорочення захворюваності на венеричні захворювання у 1950-х, що відбулося з настанням епохи антибіотиків, з'явилися прибічники ліквідації венерологічної служби і спеціальності, але така ініціатива зустріла опір, і у Великій Британії на відміну від США служба вижила.

Ситуація змінилась у так звані свінгові 1960-ті, коли різко змінилась сексуальна мораль, бар'єрну контрацепцію витіснили оральні контрацептиви, було легалізовано гомосексуалізм за обопільною згодою у приватному порядку. Інші стани, зокрема вірусні інфекції, було визнано такими, що передаються статевим шляхом, тож навантаження на службу різко зросло.

Назву спеціальності спочатку було змінено на «венерологія та захворювання, що передаються статевим шляхом», а згодом, щоб мінімізувати психологічні стигми, пов'язані з перебуванням у клініці, в 1970-ті роки спеціальність перейменовано на «сечостатеву медицину» (genitourinary medicine, GUM), яка сьогодні є визнаною спеціальністю в рамках Європейського Союзу. Це легітимно, оскільки правила вимагають для визнання спеціальності, щоб вона була хоча б у двох

країнах ЄС, і це виконується завдяки тому, що GUM існує також в Ірландії.

Боротьба з ВІЛ-інфекцією — одне із завдань, що стоять перед венерологічною службою. Першу групу ВІЛ-інфікованих у Великій Британії на початку 1980-х становили чоловіки-гомосексуалісти. Багато з них до того користувалися послугами фахівців сечостатевої медицини, тому після встановлення ВІЛ-позитивного статусу вони залишалися під їхнім спостереженням. Хоча деякі послуги сьогодні надають інфекціоністи й інші зацікавлені лікарі, все ж таки основна частина навантаження з ведення ВІЛ-інфікованих у Великій Британії дотепер лежить на лікарях GUM, зокрема і стаціонарне лікування.

У чотирьох графствах, які складають Сполучене Королівство, — Англії, Шотландії, Уельсі та Північній Ірландії — на 2003 рік працювали 266 клінік, 310 консультантів та 117 стажерів — загалом понад 1000 осіб, що відповідає показнику один венеролог на 60 000 населення. Загальна забезпеченість дерматологами і венерологами становить, таким чином, один лікар на 40 000 населення, що не надто різко відрізняється від аналогічних показників інших європейських країн. Майже 40% навантаження, пов'язаного з випадками інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), а також більша частина навантаження щодо ВІЛ-інфекції спостерігається в районі Великого Лондона. Клініки очолюють консультанти, а у великих центрах зазвичай начальник служби або клінічний директор. Цих фахівців призначають на посаду за конкурсом, і багато хто залишається на ній протягом усієї своєї кар'єри.

Зазвичай лікарі отримують призначення до досягнення 35-річного віку. Їхні обов'язки є клінічними й адміністративними, але в більших клініках, особливо навчальних, включають до- і післядипломну підготовку лікарів, а також наукові дослідження. Таким чином, ці посади значно відрізняються від офісної практики лікарів у більшості країн Європи. Є три повноцінні кафедральні клініки (всі в Лондоні), але деякі інші заклади мають менші академічні підрозділи під керівництвом доцентів.

Багато клінік відкривають спеціалізовані відділення для груп ризику, таких як гомосексуалісти, працівники секс-бізнесу та інших. Такі клініки працюють на вирішення проблемних випадків, генітальних дерматозів, психосексуальних проблем, зокрема еректильної дисфункції.

Приватний сектор у сечостатевої медицині дуже малий. У більшості європейських країн багато випадків обслуговуються на рівні первинної медичної допомоги, але у Великій Британії це не так. Уряд запровадив у 2001 році спеціальну стратегію сексуального здоров'я. Через проблеми об-

меженого доступу до медичної допомоги внаслідок дедалі більшого навантаження можна сподіватися на інтерес сектора первинної медико-санітарної допомоги у вирішенні цього питання.

Штат клінік сечостатевої медицини складається з лікарів-консультантів, лікарів-стажистів і неконсультантів — лікарів, що підвищують кваліфікацію (неакредитованих фахівців, які працюють під керівництвом консультантів). Є медсестри, деякі з них нині працюють у ролі практикуючої медсестри. Останнім часом створено інституцію медсестер-консультантів, яка дає можливість цим медикам працювати самостійно. Це потребує додаткової кваліфікації за аспектами сексуального здоров'я, наприклад, магістерського ступеня. Деякі заклади залучають лаборантів для мікроскопії статевих виділень, але переважно цей обов'язок виконують медсестри.

Більшість клінік залучають медичних радників, чия роль спочатку зводилася до встановлення партнера, але з появою ВІЛ-інфекції зросла до забезпечення консультування і санітарної освіти.

Деякі з великих клінік мають власні підрозділи інформаційних технологій для полегшення збирання діагностичних та інших даних. Клініки завжди зобов'язані повідомляти про нові встановлені діагнози для своєчасного централізованого моніторингу, щоб моделі боротьби з ІПСШ вчасно розроблялися та знаходили відображення на місцевому рівні. Звітні дані регулярно надходять до Центру з нагляду і контролю хвороб (Centre for Disease Surveillance and Control, CDSC) у Лондоні. Недавні спалахи сифілісу у ВІЛ-інфікованих чоловіків спонукали до посиленого нагляду в цих випадках як частини розроблених *de novo* планів боротьби з цими спалахами.

Навчання в галузі GUM має такі особливості. Коли Велика Британія вступила до Європейського економічного співтовариства на початку 1970-х, вона була зобов'язана привести до спільних стандартів свої медичні навчальні програми. Навчання з медичних спеціальностей перебуває під контролем Об'єднаного комітету з питань вищої медичної освіти (Joint Committee on Higher Medical Training, JCHMT), і кожна спеціальність має власний Фаховий консультативний комітет (Specialist Advisory Committee, SAC). Вони моніторують потреби у фахівцях і змінюють у разі потреби навчальні програми. Навчання з проблем ВІЛ-інфекції на сьогодні включено до програми підготовки GUM, що триває чотири роки. Остання може бути розпочата після не менше ніж двох років загально-професійного навчання із загальної внутрішньої медицини або з акушерства та гінекології. На сьогоднішній обов'язковим є іспит із сечостатевої медицини

на диплом до кінця другого року навчання, а в подальшому за бажання спеціалізування з проблем ВІЛ-інфекції — іспит на диплом у галузі проблем ВІЛ-інфекції.

Проблемами ІПСШ тривалий час займалися у Великій Британії Медичне товариство з вивчення венеричних хвороб (Medical Society for the Study of Venereal Diseases, MSSVD), засноване в 1922 році. У 2003 році це було одне з найактивніших фахових товариств з ІПСШ, що налічувало понад 800 членів. У 1993 році було створено Асоціацію сечостатевої медицини (Association for Genitourinary Medicine, AGUM) для вирішення професійних питань і розроблення національних стандартів лікування, які регулярно переглядаються. Для розв'язання останнього завдання обидва товариства сформувавши Групу клінічної ефективності (Clinical Effectiveness Group). У 2003 році ці товариства об'єдналися у Британську асоціацію сексуального здоров'я та ВІЛ-інфекції (British Association for Sexual Health and HIV, BASHH), котра на сьогодні налічує понад 1000 членів. Асоціація видає два журнали: Sexually Transmitted Infections («Інфекції, що передаються статевим шляхом») та International Journal of STD and AIDS («Міжнародний журнал ЗПСШ та СНІДу»). Ще однією фаховою асоціацією є Британська асоціація ВІЛ (British HIV Association, BHIVA), створена в 1996 році. Вона теж виробляє стандарти з боротьби з ВІЛ-інфекцією та видає журнал HIV Medicine («Медицина ВІЛ») спільно з Європейським клінічним товариством зі СНІДу (European Clinical AIDS Society) [8].

Американська дерматологічна служба бере початок у 1836 році, коли було засновано першу американську дерматологічну клініку — Нью-Йоркську лікарню хвороб шкіри. На сьогодні у США працюють понад 11 000 практикуючих дерматологів, сертифікованих Американською радою дерматології, тобто один дерматолог майже на 28 000 населення.

Дерматологів у США готують у спеціалізованій резидентурі після проходження однорічної інтернатури із загальної медицини, хірургії чи педіатрії. Резидентура з дерматології у США дуже престижна, і відбір до неї надзвичайно суворий, що забезпечує службу найкраще підготовленими лікарськими кадрами у країні. Щороку її закінчують до 300 лікарів.

Дерматологічна резидентура охоплює трирічне інтенсивне навчання за акредитованою програмою. Після її завершення майже 25% молодих дерматологів продовжують подальше навчання у спеціалізованих галузях, зокрема хірургії Мооса (хемохірургія), дерматопатології, педіатричній

дерматології, дерматологічній імунології або процедурній дерматології.

Після завершення навчання дерматологи проходять сертифікацію в Американській раді дерматології. Після складання іспиту з початкової сертифікації лікарі повинні виконувати вимоги програми неперервної освіти, займатися самоосвітою і періодично проходити переатестацію.

В першу чергу сертифіковані дерматологи практикують у приватних кабінетах поза великими лікарнями. За даними Американської академії дерматології (American Academy of Dermatology, 2007), 44% американських дерматологів мають так звану сольну приватну практику. Приблизно 33% лікарів працюють у складі приватних дерматологічних колективів з іншими дерматологами та близько 10% — у багатопрофільних приватних лікарських колективах. Небагато лікарів-дерматологів працюють на кафедрах університетів, у Ветеранській адміністрації США та у збройних силах.

Навантаження американських дерматологів становить у середньому 38 годин на тиждень за середнього потоку 136 пацієнтів. Найбільше робочого часу (65%) витрачається на терапевтичне лікування, ще близько 25% — на некосметичні хірургічні втручання і майже 10% — на косметичні процедури.

Пацієнти потрапляють до дерматолога за направленням від лікаря первинної ланки або в порядку самозвернення. Найчастішими причинами звернення по дерматологічну допомогу (дані Американської академії дерматології і Товариства дослідницької дерматології) є простий герпес, сонячні фотодерматози, контактний дерматит, ураження волосся і нігтів та папіломавірусна інфекція.

Типовий дерматологічний кабінет у США має у штаті одного лікаря-дерматолога і 3–5 працівників допоміжного клінічного та адміністративного персоналу.

Відносно новим напрямом є залучення допоміжного медичного персоналу, що дає змогу задовольняти пацієнтів в умовах збільшення попиту на стабільну дерматологічну допомогу. До такого персоналу належать медичні сестри, які здобули розширену теоретичну й клінічну підготовку, та лікарські помічники, котрі пройшли програму підготовки або підготовку на робочому місці за фахом. Ці так звані парапрофесіонали найчастіше контактують безпосередньо з пацієнтами, тоді як лікар постійно на місці та надає допомогу в міру потреби.

Наукове спілкування американських дерматологів забезпечують наукові та фахові об'єднання, серед яких найбільша — Американська ака-

демія дерматології, заснована у 1938 році. Вона на сьогодні найвпливовіша, налічує понад 17 000 членів, об'єднуючи таким чином майже всіх практикуючих дерматологів і багатьох іноземних фахівців. Сестринська організація — Асоціація американської академії дерматології — представник інтересів лікарів у справах взаємодії з органами влади, вироблення політики у сфері охорони здоров'я, захисту прав своїх членів.

Лікарське самоврядування дерматологів забезпечує вже згадана Американська рада дерматології — одна із 24 медичних рад різних спеціальностей, незалежна, некомерційна організація, що входить до складу Американської ради медичних спеціальностей (ABMS). У складі ABMS медичні ради працюють разом з метою встановлення загальних стандартів для лікарів, для забезпечення роботи комісії з атестації. Американська рада дерматології та Американська рада патології створили механізм субспеціалізації з дерматопатології [5].

Організацію медичної допомоги ВІЛ-інфікованим у США забезпечує Національний центр з ВІЛ, ПСШ та профілактики туберкульозу, який створено у 1994 році, щоб об'єднати більшість видів діяльності з профілактики ВІЛ у рамках єдиної організаційної структури, спрямованої також на боротьбу із ЗПСШ та туберкульозом. У 2006 році в складі центру створено відділ вірусних гепатитів, який було перейменовано на Національний центр з ВІЛ/СНІД, вірусних гепатитів, захворювань, що передаються статевим шляхом, і туберкульозу (National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, NCHHSTP). Об'єднаний центр робить акцент на роботі з контингентами населення підвищеного ризику, зокрема жінок секс-бізнесу, чоловіків, що мають секс із чоловіками, та споживачів ін'єкційних наркотиків.

Сьогодні NCHHSTP є одним з великих центрів у складі Центрів з контролю та запобігання захворюванням (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) з бюджетом приблизно в 1 млрд доларів. Співробітники Центру активно співпрацюють з урядовими та громадськими організаціями на рівні місцевих громад, штатів, загальнонаціональному та міжнародному рівнях.

Францію вважають одним з центрів народження наукової дерматології. На сьогодні дерматологія, до якої входить венерологія, у цій країні одна із шанованих спеціальностей. У ній задіяно приблизно 2300 практичних дерматологів та 35 профільних кафедр в університетах. Таким чином, на одного дерматолога припадає приблизно 25 000 населення.

Комунікації між дерматологами перебувають у віданні багатьох наукових товариств. Найбільш значущим є Французьке товариство дерматології (La Societe Francaise de Dermatologie), воно відповідає за випуск «Дерматологічних аналізів» (Les Annales de Dermatologie) та організацію національних дерматологічних форумів. Найважливіший серед них — Дерматологічні дні в Парижі (Les Journees Dermatologiques de Paris), уперше проведені в 1961 році і добре відомі завдяки чудовим клінічним презентаціям.

Серед інших дерматологічних товариств — Французьке товариство дослідницької дерматології (Societe Francaise de Recherche Dermatologique), Французьке товариство педіатричної дерматології (Societe Francaise de Dermatologie Pediatrique), Французьке товариство хірургічної дерматології (Societe Francaise de Chirurgie Dermatologique), Французьке товариство фотодерматології (Societe Francaise de Photodermatologie), Дослідницька група з дерматоалергології (Groupe de Recherche en Dermato-Allergologie) та Фондація Рене Турена з досліджень в галузі дерматології (Fondation Rene Touraine Pour la Recherche en Dermatologie). Крім того, функціонує Міжнародна асоціація дерматологів та венерологів франкомовних країн (Association des Dermatologistes et Venereologistes de Langue Francaise).

Щоб стати дерматологом у Франції, потрібно закінчити резидентуру з дерматології. Відбирають лише кращих студентів, і дерматологія є однією з найпрестижніших медичних спеціальностей. Під час резидентури потрібно пропрацювати два роки на кафедрі дерматології в університетській клініці. Загалом підготовка фахівця-дерматолога триває від 10 до 12 років.

Постійний потік студентів з багатьох інших країн, які проходять у Франції чотирирічне навчання з дерматології. Багато студентів-медиків з різних європейських країн приїжджають навчатися на кілька місяців на французькі кафедри дерматології. Кількість запрошених вчених також значно збільшилась останніми роками.

Дерматологи Франції зацікавлені в неперервній медичній освіті, і багато наукових форумів присвячено цьому виду діяльності. У кожному регіоні Франції працює спеціальна асоціація для безперервної медичної освіти, і ці місцеві відділення очолює відповідна національна організація.

Дерматологічні відділення в університетських лікарнях організовано навколо трьох основних структур:

1. Невідкладні служби госпіталізації. Як і в Сполучених Штатах, кількість госпіталізацій зменшується, і стаціонарне обслуговування в ос-

новному спрямоване на лікування гострих захворювань у галузі дерматології.

2. Центр денного стаціонару. До цих центрів пацієнти прибувають вранці та лишаються до кінця дня, і відвідують їх не лише для спеціального лікування, а й, що важливіше, задля діагностування наявних проблем та проведення відповідних досліджень.

3. Амбулаторна консультативна служба. Ці консультації проводять не тільки самі госпітальні дерматологи, а й, частіше, їхні помічники, які також є лікарями-дерматологами, але працюють у приватному секторі і мають госпітальне навантаження 1–2 рази по півдня на тиждень.

Консультації для амбулаторних хворих організовують за курсом загальної дерматології або у вигляді тематичних консультацій, під час яких пацієнтів оглядають консультанти, що мають вузьку спеціалізацію (псоріаз, atopічний дерматит, пухлини шкіри). Ці типи консультації дають можливість поглиблено обстежувати та краще налагоджувати співпрацю між клініками та науково-дослідними лабораторіями.

На кафедрах та у дерматологічних відділеннях також проводять консультації для спеціалістів, інтереси яких близькі до дерматології, наприклад, алергологи та флебологи. Також ведеться активно робота у спеціалізованих галузях, таких як дерматологічна хірургія чи фототерапія [3].

У **Німеччині** дерматологія має давні традиції з медичної спеціалізації. Перші дерматологічні кафедри в університетах створено приблизно 120 років тому. Від самого початку венерологію було інтегровано з дерматологією у єдину спеціальність. На сьогодні вона охоплює також такі субспеціальності, як андрологія, алергодерматологія, медична косметологія, мікологія, оперативне лікування хвороб шкіри, флебологія і фотодерматологія. Такий широкий спектр усе частіше призводить до конкуренції з іншими медичними спеціальностями.

Функції наукової, фахової інтеграції, лікарського самоврядування виконують у Німеччині кілька фахових товариств — Німецька асоціація дерматології (Berufsverband Der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)), Німецька академія дерматології (Deutsche Dermatologische Akademie (DDA)), Німецьке товариство дерматології (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)), Німецьке товариство лазерної дерматології (Deutsche Dermatologische Lasergesellschaft), які об'єднують у своєму складі практично всіх німецьких дерматовенерологів [1].

Майже 77% усіх німецьких дерматологів, загальна кількість яких становить понад 5000 осіб,

працюють у приватній практиці. Інші працюють у клінічних відділеннях. Офіційна кількість практикуючих лікарів у Німеччині понад 340 000, тобто близько 1,5 % з них є дерматологами. Це означає, що на одного дерматолога в Німеччині припадає близько 16 000 населення. Більшість пацієнтів безпосередньо звертаються до дерматологів без направлення лікарів загальної практики, які становлять близько 40 % німецьких лікарів. Це велика перевага перед тими країнами, в яких хворі першочергово змушені звертатися до сімейних лікарів, іноді втрачаючи дорогоцінний час. Сьогодні відбувається обговорення питання зміни цієї системи в Німеччині та відновлення ролі лікаря загальної практики як «диспетчера». Дерматологи разом з іншими фахівцями намагаються запобігти цьому, щоб підтримувати широкий спектр послуг традиційної німецької дерматології.

Дерматовенерологічна служба **Росії** представлена мережею закладів, серед яких 4 науково-дослідні інститути (у тому числі протилепрозний), 65 кафедр університетів, 331 шкірно-венерологічний диспансер. Крім того, функціонують 3112 спеціалізованих шкірно-венерологічних кабінетів, що співпрацюють із 964 лабораторіями. Загалом у країні працюють 10 300 лікарів-дерматовенерологів, тобто 1 лікар на 13 900 населення. Регіональний поділ служби відповідає поділу країни на сім федеральних округів (Центральний, Південний, Північно-Західний, Далекосхідний, Сибірський, Уральський, Приволзький, Північно-Кавказький), кожен з яких має свого головного дерматовенеролога. Важливим компонентом служби є кабінети анонімного лікування, створені на початку 1990-х з метою виключення звернення населення по спеціалізовану допомогу до непрофесійних і приватних структур.

З 2010 року в Росії діє Порядок надання медичної допомоги хворим дерматовенерологічного профілю. Згідно з ним у рамках надання первинної медико-санітарної допомоги в муніципальному районі (амбулаторія, центр загальної лікарської (сімейної) практики, поліклініка, дільнична лікарня, районна лікарня, центральна районна лікарня), в міському окрузі та внутрішньо на території міста федерального значення (міська поліклініка, центр, медико-санітарна частина, міська лікарня) лікарі-терапевти, дільничні та лікарі інших спеціальностей у разі виявлення у пацієнтів на шкірі та/або слизових оболонках висипань, свербіжів чи за підозри на інфекції, що передаються статевим шляхом, за наявності скарг та/або симптомів уретриту, вильвовагініту,

цервіциту направляють хворого до лікаря-дерматовенеролога для встановлення діагнозу та призначення лікування. Лікар загальної практики (сімейний лікар) або лікар-педіатр може встановлювати діагноз і надавати медичну допомогу пацієнтам (з обов'язковим направленням пацієнта для консультації дерматовенерологом) з атопічним дерматитом (легкого ступеня тяжкості); піодерміями (у дітей); алергодерматозами, в тому числі кропив'яркою, алергійним і простим контактним дерматитом і у випадках продовження лікування пацієнтів, які страждають дерматозами, з раніше встановленим діагнозом. Цим же Порядком передбачено такі види дерматовенерологічних закладів: шкірно-венерологічний диспансер; центр спеціалізованих видів медичної допомоги, зокрема і підлітковий спеціалізований центр профілактики та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом; спеціалізована лікарня; клініка медичної, наукової чи освітньої організації; лепрозорій; амбулаторно-поліклінічне відділення, що надає медичну допомогу хворим дерматовенерологічного профілю; шкірно-венерологічне відділення для надання медичної допомоги в стаціонарних умовах.

Лікарів-дерматовенерологів готують під час навчання в медичних університетах та науководослідних інститутах в інтернатурі (1 рік) або клінічній ординатурі (2 роки), яка дає своїм випускникам ширші права, включаючи переваги в разі обіймання адміністративних посад.

Фахову інтеграцію російських дерматовенерологів забезпечує Російське товариство дерматовенерологів, яке об'єднує близько 2500 членів з усіх суб'єктів Російської Федерації. Товариство проводить наукові та освітні заходи, зокрема Російські конгреси дерматовенерологів, і видає фаховий журнал «Вестник дерматологии и венерологии». Доволі авторитетними є також інші російські дерматовенерологічні видання, зокрема «Российский журнал кожных и венерических болезней» [4].

Дерматовенерологія в **Японії** бере свій початок з грудня 1900 року, коли професор Токійського імператорського університету Keizou Dohi ініціював створення Японської дерматологічної асоціації (The Japan Dermatological Association). На сьогодні у країні працюють приблизно 10 000 дерматологів, тобто 1 лікар обслуговує 12 800 осіб. Спеціальність «дерматологія» охоплює також венерологію.

Сертифікацію спеціалістів забезпечує фахова асоціація, яка надає дерматологам можливості для неперервної освіти. Сертифікація передбачає розгляд претендентів, які повинні відповіда-

ти основним вимогам, починаючи від навчання протягом понад 5 років у визначених інститутах. Сертифікат повинен оновлюватися кожних шість років, для чого потрібно мати «кредити», отримані за участь у наукових форумах або за проведення презентацій. Для цього асоціація проводить 6 разів на рік «навчальні курси» і «симпозіуми для безперервної освіти». Є багато можливостей пройти навчальні курси для членів на регіональних наукових форумах.

Японська дерматологічна асоціація видає два фахових журнали. У квітні 1901 року вперше опубліковано «Журнал дерматології та урології», відомий нині як «Японський журнал дерматології» (The Japanese Journal of Dermatology), а з 1974 року англійською мовою видається «Журнал дерматології» (The Journal of Dermatology). Другий журнал має статус міжнародного, до складу редакційної колегії входять 40 дослідників з 14 країн.

Крім Японської дерматологічної асоціації, у країні функціонують також інші фахові громадські організації: Японське товариство дослідницької дерматології (The Japanese Society for Investigative Dermatology) та Японське товариство клінічних дерматологів (The Japan Organization of Clinical Dermatologists) [7].

Аналіз наведених даних свідчить про те, що у провідних країнах світу склалися дві моделі надання дерматовенерологічної допомоги: традиційна, характерна для «класичних дерматологічних» країн Німеччини і Франції (дерматологія та венерологія інтегровані в єдину спеціальність; пацієнти мають змогу потрапляти на прийом до лікаря-дерматовенеролога без направлення лікаря загальної практики; вища забезпеченість населення послугами лікарів-дерматовенерологів) та британська, характерна для англійських країн (дерматологія і венерологія роз'єднані у різні спеціальності, причому в США венерологія навіть зникла як спеціальність; прийом фахівця відбувається лише за направленням лікаря загальної практики; низька забезпеченість населення послугами дерматологів та венерологів). Кожна з цих моделей, безумовно, має як позитивні, так і негативні аспекти, що потребує додаткового предметного вивчення. Росія і Японія, маючи свої історично особливі дерматовенерологічні служби, тяжіють до традиційної моделі надання дерматовенерологічної допомоги населенню.

Таким чином, розгляд структури організації надання дерматологічної та венерологічної допомоги в провідних країнах світу потребує невідкладного всебічного аналізу та врахування думки і громадянської позиції представників вітчиз-

няної фахової громади, зокрема членів Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, що сприятиме оптимальному реформуванню дерматовенерологічної служби України в рамках загального реформування вітчизняної системи охорони здоров'я.

З огляду на чисельність громадських національних фахових об'єднань лікарів-дерматовенерологів окремого висвітлення потребує Європейська академія дерматології та венерології (EADV), яка на сучасному етапі є найпрестижнішою європейською професійною організацією.

Європейську академію дерматології та венерології засновано як некомерційну організацію 3 жовтня 1987 року в Люксембурзі. Концепцію створення Європейської академії дерматології та венерології (ЄАДВ) попередньо було обговорено на засіданнях секції дерматології та венерології Об'єднання європейських медичних спеціалістів (Union Européenne des Médecins Spécialistes — UEMS). Ідея створення ЄАДВ була запропонована делегацією з Данії ще у 1983 році та дістала підтримку стосовно гармонізації підготовки фахівців дерматовенерологів у межах Європейського співтовариства з метою запровадження неперервної медичної освіти для усіх дерматовенерологів Європи.

Після затвердження Статуту ЄАДВ 3 жовтня 1987 року членами організації були лише її засновники (21 особа). Згодом у 1989 році внесено поправку до Статуту ЄАДВ щодо членства для лікарів-дерматовенерологів з усіх країн Європи, які входять до національних асоціацій у своїх країнах (в Україні це УАЛДВК). Задля розвитку ЄАДВ професор Еміліано Панконесі пішов з посади президента дерматовенерологічної секції у UEMS та зосередив зусилля на ЄАДВ. Він запропонував провести перший конгрес ЄАДВ, який відбувся у Флоренції у вересні 1989 року. Цей перший конгрес ЄАДВ став видатною подією, в його роботі взяли участь понад 1000 учасників. Незабаром стало зрозуміло, що конгреси ЄАДВ є важливим елементом післядипломної освіти в рамках європейської дерматовенерології, а також «координатором» професійних зустрічей дерматовенерологів з усіх регіонів Європи. На щорічних конгресах ЄАДВ бере участь понад 6000 делегатів. На сьогодні членами ЄАДВ є понад 3500 лікарів-дерматовенерологів з усіх країн Європи, у тому числі 24 з України. Щорічний членський внесок для членів ЄАДВ становить 150 євро. До ЄАДВ може увійти кожен охочий лікар-дерматовенеролог, маючи рекомендацію двох членів ЄАДВ.

Концепцію членства у ЄАДВ було розширено з метою залучення лікарів-дерматовенерологів з усіх країн Європи та інших країн світу і об'єднання їх під патронатом ЄАДВ. Таким чином, склалося поняття «сестринська організація», що дає можливість цьому фаховому громадському об'єднанню брати повноцінну участь у конгресах ЄАДВ. На сьогодні склалися тісні партнерські стосунки між ЄАДВ та UEMS, Європейським товариством дерматологічних досліджень та іншими об'єднаннями. У 2001 році ЄАДВ відкрила офіс у Брюсселі, щомісяця видається журнал ЄАДВ, який розсилають усім членам академії.

Зростання авторитету ЄАДВ дало можливість запровадити іменні стипендії для молодих лікарів-дерматовенерологів та інші нагороди. ЄАДВ створює умови навчання на регулярній основі лікарів-дерматовенерологів з різних європейських країн та на пільгових умовах залучає до участі у конгресах ЄАДВ лікарів — переможців конкурсів.

У 2012 році президентом ЄАДВ стала професор Яна Герцогова (м. Прага, Чехія), яка у 2011 році була почесним гостем конференції УАЛДВК у м. Полтаві.

Окремо потрібно сказати про ще одне авторитетне громадське об'єднання лікарів-дерматовенерологів Центральної та Східної Європи — Центрально-східно-європейську асоціацію дерматовенерологів (CEEDVA), яку засновано у 1996 році з ініціативи Польської асоціації дерматовенерологів. Її співзасновниками стали й українські вчені-дерматовенерологи, зокрема професори Б.Т. Глухенький та В.Г. Коляденко. На сьогодні члени правління CEEDVA, зокрема професори Я. Герцогова (Чехія), В.Г. Глінський (Польща), А. Горкевіч-Петков (Польща) та Н. Тцанков (Болгарія), є також членами правління ЄАДВ. Асоціація видає свій журнал — CEEDVA Journal. Щорічно відбуваються засідання членів асоціації, а також засідання правління CEEDVA. З метою активізації діяльності на теренах пострадянських республік в останньому засіданні правління CEEDVA, яке відбулось у Лісабоні в жовтні 2011 року, взяли активну участь президент УАЛДВК професор В.І. Степаненко, професор О.В. Богомолець та доцент О.Ю. Туркевич. Було ухвалено рішення щодо організаційного внеску для членів CEEDVA. Він суто символічний — 1 євро. Стратегічним першочерговим завданням CEEDVA є організація навчання та надання методичної допомоги лікарям-дерматовенерологам країн Центральної та Східної Європи, зокрема України.

Список літератури

1. Barth J. Dermatology in Germany // J. Dermatol.— 1999.— Vol. 25 (12), N 1.— P. 819–820.
2. Bingham J. Venereology in the United Kingdom // EADV News.— 2003.— N 7.— P. 8–9.
3. Dubertret L. Dermatology in France // Arch. Dermatol.— 1992.— Vol. 128 — P. 1507–1508.
4. Gombert M. Dermato-venereology in Russia // EADV News.— 2005.— N 13.— P. 8–9.
5. Hanke W. Dermatology in USA // EADV News.— 2009–2010.— N 29.— P. 8–9.
6. Levell N. A Short history of dermatology in the UK // EADV News.— 2005.— N 16.— P. 10–11.
7. Nishikawa T. A history of Japanese dermatology: past, present and future // J. Dermatol.— 2006.— N 33 (11).— P. 741–744.
8. Waugh M. From the winchester stews to sexual health. a concise history of venereology in the UK // EADV News.— 2005–2006.— N 17.— P. 6–7.
9. Wojnarowska F. Characteristics of dermatology in the United Kingdom // EADV News.— 2003.— N 6.— P. 4–5.

В.И. Степаненко, В.В. Короленко

Структура организации предоставления дерматологической и венерологической помощи в ведущих странах мира в аспекте перспектив реформирования дерматовенерологической службы в Украине

Реформирование области здравоохранения нашего государства является одним из магистральных направлений ее развития в современных условиях. Ряд вопросов, которые при этом возникают, требуют особого внимания и всестороннего обсуждения. Среди этих вопросов важное место занимают проблемы социально значимых специализированных медицинских служб, одной из которых является дерматовенерологическая. В процессе ее обновления и оптимизации целесообразно изучение и рациональное заимствование соответствующего опыта зарубежных стран с целью разработки рекомендаций, адаптированных к условиям отечественного медицинского пространства. Проведенное изучение структуры организации предоставления дерматологической и венерологической помощи в ведущих странах мира нуждается в неотложном всестороннем анализе и учете точки зрения и гражданской позиции представителей профессионального сообщества, в частности членов Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов, что будет содействовать оптимальному реформированию дерматовенерологической службы Украины в рамках общей реформы отечественной системы здравоохранения.

V.I. Stepanenko, V.V. Korolenko

Structure of organization of dermatological and venereological aid by leading world countries in the aspect of prospects of reform of dermatovenereological service in Ukraine

Reforming the health service of our state is one of the main directions of its development in the modern world. A number of issues that arise here are in need of solving them special attention and thorough discussion. Among these issues socially significant problems of specialized medical services occupy an important place, one of which is dermatovenereological service. In the process of updating and streamlining appropriate to the study and management of the borrowing of relevant experience of foreign countries in order to develop recommendations that are adapted to the conditions of the domestic medical space. A study of the structure of the organization providing dermatological and venereological aid in the leading world countries urgently needs a comprehensive analysis and accounting point of view of citizenship and the vast majority of members of our professional community, particularly members of the Ukrainian Association of Dermatovenereologists and Cosmetologists, which will facilitate optimal reform of dermatovenereological service of Ukraine within the framework of the overall reform of the national health system.



О.А. Притуло, В.А. Бабанин

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Терапия NB-UVB (311 нм) как современный патогенетически обоснованный метод коррекции системного воспаления у больных псориазом

Ключевые слова

Псориаз, цитокины, NB-UVB-терапия.

Распространенность псориаза в мире постоянно возрастает и составляет приблизительно 3 %, а следовательно, реальное количество больных в Украине — более 1 млн [3, 5].

Псориаз сопровождается развитием эритематозно-сквамозного дерматоза полиэтиологической природы и связан с генетическими факторами, которые регулируют иммунное воспаление в эпидермисе и дерме. Морфологически псориаз проявляется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, изменениями в различных органах и системах [6].

Одну из причин развития псориаза связывают с нарушением регуляции иммунного ответа посредством Т-лимфоцитов. Цитокины Т-хелперов типов 1, 17, 22 и цитотоксических Т-лимфоцитов типа 1 приводят к гиперсекреции провоспалительных медиаторов с последующей активацией кератиноцитов, мастоцитов, нейроцитов, эндотелиоцитов, что в конечном итоге манифестируется персистирующим хроническим воспалением [2, 15].

Перед открытием Т-хелперов типов 17 и 22 ученые в основном изучали Т-хелперы типа 1, которые продуцируют γ -интерферон. Результаты многочисленных исследований показали, что концентрация этих клеток в поврежденной коже значительно повышена, а высокие уровни γ -интерферона коррелируют с тяжестью болезни [7, 23].

Т-хелперы типа 17 в основном продуцируют ИЛ-17А и не синтезируют γ -интерферон [18]. Недавно были открыты Т-хелперы типа 22, кото-

рые синтезируют ИЛ-22, но не экспрессируют ИЛ-17А и γ -интерферон [10, 17]. Повышенная концентрация этих клеток и их цитокинов также связана с развитием псориаза [12, 20].

Кинетику основных цитокинов Т-лимфоцитов при псориазе изучают в основном по исследованию экспрессии этих медиаторов на поверхности клеток методом проточной флоуцитометрии [15]. По данным Antonella Di Cesare [9], воспаление в коже сопровождается не только локальным синтезом цитокинов, но и повышением их концентрации в крови. Результаты исследования H. Nakajima [19] показали у больных псориазом высокие сывороточные уровни ИЛ-22, ИЛ-6; при этом определить содержание ИЛ-17 и ИЛ-23 как в опытной, так и в контрольной группе не удалось.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что созревание наивных Т-лимфоцитов в направлении образования Th22-лимфоцитов зависит от присутствия ИЛ-6 и ФНО- α [11].

Развитие многих специфических для псориаза изменений эпидермиса может быть связано с повышенным образованием ИЛ-22, который тормозит дифференцировку кератиноцитов и стимулирует их пролиферацию [1].

Известно, что использование NB-UVB (narrow-band ultraviolet-B, 311 нм) приводит к транзиторной иммуносупрессии и является достаточно эффективным методом лечения псориаза. Механизмы локальной иммуносупрессии при использовании ультрафиолетового

облучения не полностью понятны. Исследования Eмоке Rácz [22] указывают на то, что NB-UVB-терапия приводит к редукции фосфорилирования молекулы STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3) и β -дефензина-2 *ex vivo* в культурах клеток кожи. Кроме того, клиническое улучшение течения псориаза связано с супрессией Th17 и интерферона-I, -II сигнальных путей, что является критическим в патогенезе этого заболевания [22].

В литературе практически нет данных о влиянии NB-UVB-терапии на содержание сывороточных цитокинов (ИЛ-22, ИЛ-6, TNF- α) у больных бляшечным псориазом.

Таким образом, установление роли цитокина ИЛ-22 и его связи с провоспалительными медиаторами с учетом иммуносупрессивного влияния NB-UVB-терапии при псориазе может обеспечить более глубокое понимание патогенеза и повысить эффективность лечения.

Цель работы — изучить влияние NB-UVB на содержание провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α) и ИЛ-22 у больных бляшечным псориазом.

Материалы и методы

Для изучения влияния NB-UVB-терапии на динамику провоспалительных медиаторов и ИЛ-22 проведено исследование у 55 больных бляшечным псориазом, которые наблюдались в учебно-научно-лечебном комплексе «Университетская клиника» ГУ «КГМУ им. С.И. Георгиевского».

Диагностика и лечение больных псориазом проводилась в соответствии с протоколом, утвержденным приказом МОЗ Украины № 312 от 08.05.2009.

Стандартное лечение включало назначение седативной, дезинтоксикационной, гипосенсибилизирующей, гепатопротекторной, вегетотропной и местной терапии.

Все пациенты с бляшечным псориазом были разделены путем случайной выборки на две группы. В I группу вошли 27 больных, которым было назначено только стандартное лечение; во II группу — 28 больных, у которых применили стандартное лечение и NB-UVB-терапию.

NB-UVB-терапию проводили с использованием прибора Series X311—8 (серийный номер: НО 5048-SNBX-0008, тип контролера: Flex) производства фирмы Daavlin, США. NB-UVB (311-нм) назначали 3 раза в неделю, при этом использовалась стартовая доза 0,1–0,3 Дж/см² и средняя кумулятивная доза от 30 до 60 Дж/см².

Контрольную группу составили 28 условно здоровых волонтеров, сопоставимых по возрасту с опытной группой.

Уровни цитокинов в сыворотке определяли на 1-е сутки, 6-ю и 12-ю недели с помощью иммуноферментного анализа. Активность ферментативной реакции определяли на автоматическом фотометре для микропланшетов Stat Fax 2100 (США).

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы MedStat («Альфа», Украина).

При анализе проверки распределения на нормальность использовали χ^2 и критерий Шапиро—Уилка, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием *W*-критерия Вилкоксона и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Для множественного сравнения непараметрических данных использовали ранговый однофакторный анализ Крускала—Уоллиса и критерий Дана [4].

Результаты и обсуждение

В рамках нашей работы с учетом данных литературы о возможности детекции сывороточных цитокинов ИЛ-22, ИЛ-6 и ФНО- α у больных псориазом проведен анализ. Результаты анализа (таблица) соответствовали концептуальным предположениям и литературным данным о возможности определения этих цитокинов в сыворотке крови, в первую очередь в связи с тем, что стратификации статистических совокупностей оказались достоверно различными.

Так, на 1-е сутки было зафиксировано, что псориаз приводит к резкому возрастанию ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-22. Кроме того, изучаемые параметры достоверно не отличались ($p > 0,05$) между собой на 1-е сутки, что свидетельствует об идентичности исследуемых групп.

Сочетанное повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-22, полученное на 1-е сутки, согласуется с данными литературы [13], в которых отмечен синергизм между увеличением уровня ИЛ-22 и ИЛ-17, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12.

По мнению J.R. Chan и соавт. [8], основным медиатором, который запускает каскад реакций, проводящих к развитию псориаза, является ИЛ-23. Морфологические признаки псориаза в экспериментальных моделях более выраженные при стимулировании ИЛ-23, чем ИЛ-12 [25].

ИЛ-23/Th17/Th22/Th1-модель развития псориаза интегрирует (дополняет) хорошо известные патологические пути с вовлечением Т-хелперов типа 1, цитотоксических Т-лимфоцитов типа 1 и дендритных клеток, которые являются основными «режиссерами» этого заболевания (рисунок). С учетом результатов этих исследова-

провоспалительных цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-17Е, ИЛ-22, ИЛ-26. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 действуют на кератиноциты (КЦ) и приводят к эпидермальной гиперплазии, акантозу и гиперкератозу. Дермальные Th1- и Tc1-лимфоциты активируются ДДК и продуцируют ФНО- α и ИФ- γ . Под воздействием ФНО- α фибробласты начинают синтезировать фактор роста кератиноцитов (ФРК), приводящий к гиперпролиферации КЦ. Активированные КЦ также могут продуцировать ИЛ-23, который дополнительно активирует Th17-лимфоциты. Th17- и Th22-лимфоциты индуцируют КЦ, которые начинают продуцировать ИЛ-8 и антимикробные пептиды (S100A8, S100A9, дефенсин β_1 , β_2), активирующие миграцию нейтрофилов, кателицидин, активирующий плазмочитарные дендритные клетки (ПДД) и фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), приводящий к ангиогенезу [9]. Активация иммунокомпетентных клеток приводит к повышенной секреции сывороточных уровней ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-22. NB-UVB-терапия оказывает супрессивное действие на механизмы внутриклеточной сигнализации, которые участвуют в активации иммунокомпетентных клеток, а также снижает уровни сывороточных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-22.

В рамках этой работы мы использовали NB-UVB-терапию, которая имеет локальный характер действия и вызывает транзиторную иммуносупрессию.

В группе больных, которым дополнительно к стандартному лечению назначали NB-UVB-терапию (см. таблицу), на 6-й неделе уровни ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-22 были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе, где проводилось только стандартное лечение, хотя были достоверно выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

На 12-й неделе уровни этих цитокинов в группе I были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем на 6-й неделе, но выше значений контрольной группы. Для группы II содержание ИЛ-6 и ФНО- α достоверно не отличались от контроля ($p > 0,05$), а уровень ИЛ-22 был достоверно выше ($p < 0,05$) показателей контрольной группы.

Таким образом, результаты исследования, с одной стороны, показали, что псориаз вызывает повышенную секрецию сывороточных цитокинов ИЛ-22, ИЛ-6 и ФНО- α , с другой — что NB-UVB-терапия на протяжении 12 нед приводит к нормализации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и снижению уровня ИЛ-22. Наблюдаемое нами супрессивное действие NB-UVB-терапии по отношению к изучаемым сывороточным цитокинам дополняют результаты L.M. Johnson-Huang [14], в которых NB-UVB-терапия приводила *in vivo* к иммунологической интервенции специфических молекулярных путей, вовлеченных в сигнализацию ИЛ-23/Th17/Th22/Th1-модели развития псориаза (см. рисунок).

В этой связи можно поставить два важных вопроса. Первый состоит в необходимости связи полученных нами иммунологических критериев с тяжестью состояния больных. Второй вопрос сопряжен с возможностью прогнозирования эффективности NB-UVB-терапии с учетом динамики сывороточных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-22.

Выводы

Бляшечный псориаз ассоциируется с выраженной секрецией сывороточного цитокина ИЛ-22 CD4⁺Th17/Th22 и провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α).

Комбинированное использование стандартной и NB-UVB-терапии на протяжении 12 нед достоверно снижает уровни цитокинов CD4⁺Th17/Th22 (ИЛ-22) и провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α) в сравнении с группой больных, где проводилось только стандартное лечение.

Перспективы дальнейших исследований. С учетом полученных данных о динамике ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-22 у больных бляшечным псориазом необходимо изучить клиническую эффективность NB-UVB-терапии, связь цитокинов с состоянием локального иммунитета, ассоциированного с кожей.

Список литературы

1. Белозоров А.П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т-лимфоцитов (Th22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи // Дерматол. та венерол.— 2010.— № 2 (48).— С. 7–10.
2. Белозоров А.П. Т-хелперы-17 (Th17) — новая субпопуляция эффекторных CD4⁺-лимфоцитов и их роль в патологии // Дерматол. та венерол.— 2008.— № 4 (42).— С. 19–21.
3. Коляденко В.Г., Чернишов П.В. Вибір стратегії лікування хворих на псориаз з обмеженими висипами // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 4.— С. 23–26.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях.— К.: Морион, 2000.— 319 с.

5. Сизон О.О., Степаненко В.І. Артродпатичний псоріаз: обґрунтування раціональних методів лікування та профілактики. Ч. 1 // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 1.— С. 7–24.
6. Чернишов П.В. Атопічний дерматит і псоріаз. Спільні риси у порівняльній характеристиці // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 2.— С. 11–15.
7. Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T. et al. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients // *J. Invest. Dermatol.*— 1999.— Vol. 113.— P. 752–759.
8. Chan J.R., Blumenschein W., Murphy E. et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis // *J. Exp. Med.*— 2006.— Vol. 203.— P. 2557–2587.
9. Di Cesare A. et al. The IL-23/Th17 Axis in the immunopathogenesis of psoriasis // *J. Invest. Dermatol.*— 2009.— Vol. 129.— P. 1339–1350.
10. Duhon T., Geiger R., Jarrossay D. et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells // *Nat. Immunol.*— 2009.— Vol. 10.— P. 857–863.
11. Fujita H., Nograla K.E., Kikuchi T. et al. Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4⁺ T cells lacking IL-17 production // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2009.— Vol. 106, N 51.— P. 21795–21800.
12. Harper E.G., Guo C., Rizzo H. et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis // *J. Invest. Dermatol.*— 2009.— Vol. 129.— P. 2175–2183.
13. Hvid H., Teige I., Kvist P.H., Svensson L., Kemp K. TPA induction leads to a Th17-like response in transgenic K14/VEGF mice: a novel in vivo screening model of psoriasis // *Int. Immunol.*— 2008.— Vol. 20.— P. 1097–1106.
14. Johnson-Huang L.M., Suarez-Farinas M., Sullivan-Whalen M. et al. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques // *J. Invest. Dermatol.*— 2010.— Vol. 130.— P. 2654–2663.
15. Kagami S., Rizzo H.L., Lee J.J. et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis // *J. Invest. Dermatol.*— 2010.— Vol. 130.— P. 1373–1383.
16. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) // *Lancet.*— 2008.— Vol. 371.— P. 1665–1674.
17. Liu Y., Yang B., Zhou M. et al. Memory IL-22-producing CD4⁺ T cells specific for *Candida albicans* are present in humans // *Eur. J. Immunol.*— Vol. 39.— P. 1472–1479.
18. Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 888–898.
19. Nakajima H., Nakajima K., Tarutani M. et al. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients // *Arch. Dermatol. Res.*— 2011.— Vol. 303.— P. 451–455.
20. Nograla K.E., Zaba L.C., Shemer A. et al. IL-22-producing T22 T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing T(H)17 T cells // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2009.— Vol. 123.— P. 1244–1252.
21. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) // *Lancet.*— 2008.— Vol. 371.— P. 1675–1684.
22. Rácz E., Prens E.P., Kurek D. Effective treatment of psoriasis with narrow-band UVB phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways // *J. Invest. Dermatol.*— 2011.— Vol. 131.— P. 1547–1558.
23. Szabo S.K., Hammerberg C., Yoshida Y. et al. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4⁺ and CD8⁺ subsets // *J. Invest. Dermatol.*— 1998.— Vol. 111.— P. 1072–1078.
24. Trinchieri G. Proinflammatory and immunoregulatory functions of interleukin-12 // *Int. Rev. Immunol.*— 1998.— Vol. 16.— P. 365–396.
25. Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P. et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis // *Nature.*— 2007.— Vol. 445.— P. 648–651.

О.О. Притуло, В.А. Бабанін

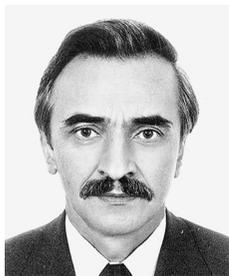
Терапія NB-UVB (311-нм) як сучасний патогенетично обґрунтований метод корекції системного запалення у хворих на псоріаз

Досліджено 55 хворих на псоріаз. Пацієнтів було розділено на дві групи. Група I — 27 пацієнтів, які отримували тільки стандартне лікування, і група II — 28 пацієнтів, які отримували стандартну і NB-UVB-терапію. Контрольну групу становили 28 донорів-волонтерів. NB-UVB призначали 3 рази на тиждень, використовуючи стартову дозу 0,1–0,3 Дж/см², середня кумулятивна доза 30–60 Дж/см². Рівні цитокінів у сироватці визначали на 1-шу добу, 6-й і 12-й тижні за допомогою імуноферментного аналізу. У групах I і II на 1-й день спостерігали підвищення рівнів ІЛ-22, ІЛ-6 та ФНП-α порівняно з показниками контрольної групи. На 6-й тиждень рівні цитокінів у групі II були нижчими за показники групи I. Рівні цитокінів на 12-й тиждень у групі II не відрізнялися від контрольної групи, але були вищими, ніж у групі I. NB-UVB-терапія сприяє зниженню рівня ІЛ-22 та прозапальних цитокінів.

O.A. Prytulo, V.A. Babanin

NB-UVB (311 nm) therapy as modern pathogenic method of systemic inflammation correction in patients with psoriasis

We examined 55 patients with psoriasis. Patients were divided in two groups. In the 1st group were included 27 patients who received only standard therapy and in the 2nd group – 28 patients who received standard and NB-UVB therapy. NB-UVB treatment was applied three times weekly. Starting UVB dose 0.1–0.3 J/cm², the mean cumulative UVB dose was 30–60 J/cm². The control group included 28 volunteers who were blood donors of similar age and gender. Levels of cytokines in the blood serum were determined in the 1st day, 6th and 12th week using the immune-enzyme analysis. Increasing of IL-22, IL-6 and TNF- α in comparison with indexes of the control group were determined in 1st and 2nd group in the 1st day of research. In the 6th week in the 2nd group levels of cytokines were lower than in the 1st group. In the 12th week levels of cytokines in the 2nd group were same that in the control group but were higher than in 1st group. NB-UVB therapy assists to decreasing of IL-22 levels as well as anti-inflammatory cytokines.



О.О. Сизон¹, В.І. Степаненко²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ

Дискусійні питання артропатичного псоріазу як суглобового синдрому псоріатичної хвороби

Ключові слова

Псоріатична хвороба, артропатичний псоріаз, патогенез, клініка, діагностика, диференційна діагностика, лікування.

Псоріаз (псоріатична хвороба) є одним з найпоширеніших дерматозів і лишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини. Останніми десятиліттями простежується тенденція до зростання рівня захворюваності на псоріаз, а також «омолодження» контингенту хворих. Реєструється і збільшення кількості випадків тяжких та інвалідизуючих форм цього дерматозу, зокрема артропатичного псоріазу (АП).

Незважаючи на багатовікову історію вивчення псоріазу, етіологія цього дерматозу лишається нез'ясованою. Не вирішено також низки питань патогенезу псоріазу, зокрема й артропатичного псоріазу. Це вказує на нагальність проведення поглиблених досліджень різнопланових аспектів етіопатогенезу, клініки та діагностики псоріазу, а також розроблення удосконалених патогенетично обґрунтованих методів терапії.

З огляду на це важливо дати на підставі аналізу даних літературних джерел та результатів власних досліджень обґрунтовані відповіді на найбільш дискусійні питання етіопатогенезу, клініки, діагностики, диференційної діагностики та принципів лікування АП як суглобового синдрому псоріазу.

«Псоріаз» чи «псоріатична хвороба»?

Ще наприкінці XIX століття основоположник російської наукової школи дерматології професор О.Г. Полотебнов пов'язав шкірні висипання при псоріазі із суглобовим синдромом та описав кілька його різновидів [15, 18]. У подальшому неодноразово переглядалися різні аспекти пато-

генезу псоріазу, зокрема від захворювання з порушенням проліферації кератиноцитів до Т-клітинного, автоімунного захворювання [3, 4]. Псоріаз як автоімунне генетично детерміноване захворювання поглиблено досліджують лише протягом останніх десятиріч. У МКХ-10 дотепер є термін «псоріаз». Водночас термін «псоріатична хвороба», який запропонував ще в 1953 році А.Ф. Ухін, найповніше відображає відповідний специфічний запальний процес, оскільки шкірні вияви (псоріаз) є лише незначною частиною захворювання, за якою приховані патологія суглобів (артропатичний псоріаз), порушення різних систем організму [3, 8, 16, 17].

Що таке артропатичний псоріаз?

Артропатичний псоріаз (АП) — це хронічне системне прогресуюче захворювання групи серонегативних спондилоартритів (СпА), яке асоціюється із псоріазом та характеризується переважною локалізацією патологічного процесу в тканинах опорно-рухового апарату з розвитком множинних ентезитів, ерозивного артрити, кісткової резорбції (остеолізу), періостальної проліферації (періоститів, гіперостозів) і спондилоартрити. Термін «артропатичний псоріаз» відповідає МКХ-10 [3, 4, 5, 9].

Які основні діагностичні ознаки групи серонегативних СпА?

Основними ознаками захворювань групи СпА [1, 29] є: асоціація з антигеном HLA-B27; відсутність ревматоїдного фактора в крові; асимет-

ричне двобічне або однібічне ураження дрібних і великих суглобів верхніх та нижніх кінцівок, місць прикріплення зв'язок до кісток (множинні ентезопатії); сакроілеїт, що маніфестує клінічно або виявляється тільки рентгенологічно; частий спондиліт; залучення синхондрозів (хрящові з'єднання між кістками) лобкового зчленування, груднини; позасуглобові вияви (пошкодження очей, шкіри і слизових оболонок, серцево-судинної системи, кишечника) [2, 3, 9].

Яка поширеність артропатичного псоріазу?

Як відомо, поширеність псоріатичної хвороби (ПХ) у популяції становить 2–3 % [4, 5, 9]. На думку більшості дослідників, чоловіча стать, молодий вік та початок ПХ із суглобового синдрому є предикторами несприятливого перебігу артропатичного псоріазу (АП) [5, 18]. Відсоток суглобового синдрому у хворих на псоріаз за даними різних авторів коливається від 1 до 13 % [4, 9, 18]. У 50–64 % пацієнтів шкірні вияви передують суглобовому синдрому, у 8–10,4 % АП розпочинається одночасно з ураженням шкіри, а в 15–25,6 %, переважно у дітей, псоріатична висипка на шкірі виникає після дебюту АП (латентний АП) [3, 5, 6, 18]. Така варіабельність виникнення АП значно ускладнює його діагностику. На сучасному етапі немає загальноприйнятих діагностичних критеріїв АП, тому в клінічній практиці для опису одного і того самого патологічного суглобового процесу застосовують поняття «псоріатична артропатія», «артропатичний псоріаз», «псоріатичний артрит» (ПсА), які мають різні клініко-анатомічні вияви (артралгія, артрити, артрози).

Чим зумовлений паралелізм шкірного і суглобового синдромів АП?

Паралелізм перебігу шкірного і суглобового синдромів є одним із діагностичних критеріїв АП. Ця взаємозумовленість виявляється одночасним розвитком шкірного і суглобового синдрому у дебюті захворювання, синхронністю загострень, зміною характеру дерматозу при артриті або спондилоартриті як з розвитком поширеніших його форм, так і трансформацією обмеженого вульгарного псоріазу в поширений вульгарний чи ексудативний, формуванням торпідності до раніше ефективної терапії, а також зникненням чітко вираженої сезонності загострень псоріазу, що спостерігалася до пошкодження суглобів. Крім того, доведено стимуляцію проліферації кератиноцитів Т-лімфоцитами, виділених з пошкодженої синовіальної оболонки хворих з АП, а також ідентичність Т-клітинного рецептора CD8⁺Т-лімфоцитів при си-

новітї і шкірному патологічному псоріатичному процесі, що також демонструє взаємозв'язок шкірного і суглобового синдромів ПХ і нозологічну самостійність останнього. Нерідко від самого початку захворювання супроводжується вираженими ексудативними явищами в пошкоджених суглобах, максимальною активністю запального процесу, швидким прогресуванням, що призводить до стійкої функціональної недостатності опорно-рухового апарату вже протягом перших двох років хвороби. Все це істотно знижує якість життя і ранню інвалідизацію хворих [2, 3, 19].

Що є ініціувальним чинником патологічного процесу при АП?

Ідею про центральну роль ентезиту при АП не повністю сприйняли академічні дерматологи, багато хто з них усе ще розглядає суглобове захворювання на основі теорії первинного пошкодження синовіальної оболонки. Лише з використанням магнітно-резонансної терапії (МРТ) та ультразвуку став очевидним ступінь зв'язку АП з ентезитом, оскільки у значній частині пацієнтів було доведено клінічно не виявлений ентезит, пов'язаний із прогресуючим поширеним прилеглим оститом, іноді ще на ранніх стадіях захворювання [24]. Це заслуговувало уваги, оскільки попередні скінтиграфічні дослідження кістки неодноразово фіксували помітний остит при АП, що тепер можна було пов'язати з концепцією ентезиту. Окрім того, це ще раз спростовує теорію розвитку АП з оститу, як первинного ураження кістки, вказуючи, що артрит — це реактивний процес щодо пошкоджених ентазисів, при якому вторинно в патологічний запальний процес втягується синовіальна оболонка, а тривала проліферація періостальних клітин призводить до кісткової деструкції, остеолізу. Отже, можна вважати, що визначений за допомогою МРТ остит при АП є провідником рентгенологічного ураження суглоба з подальшим його анкілозуванням [24, 29]. Загальний зв'язок ентезиту і оститу при АП також має анатомічну основу, що пояснюється відносною відсутністю компактного шару кістки в місцях з'єднання волокнистого хряща з ентазисом. У зв'язку з функціональними властивостями ентазису, поруч розміщені тканини, схильні до мікропошкодження, дрібних запальних та судинних змін як безпосередньо чи поблизу місць прикріплення м'язів, так і в прилеглий синовіальній оболонці [22]. Тому за відомого зв'язку псоріазу шкіри із травмою ці дані клінічно невизначеної травми в місці кріплення м'язів заслуговують на особливу увагу (так званий суглобовий феномен Кебнера).

Який імовірний механізм розвитку АП?

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

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

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

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

Отже, ентезити слід розглядати як початкову стадію складної патологічної імунної відповіді при АП. Щоб уникнути плутанини в описі суглобового синдрому ПХ, рекомендуємо вживати в загальному значенні термін «артропатичний псоріаз», а для уточнення походження суглобових змін додатково — «псоріатична ентезопатія» (дистрофічні зміни), «псоріатичний артрит» (ПсА) чи «деформівний ПсА» (остеодеструктивні зміни). Наприклад: «Артропатичний псоріаз: периферичний симетричний псоріатичний олігоартрит (колінних та правого гомілковоступневого суглобів), синовіально-кісткова форма, з хронічним перебігом. ФН II, ФАС 2б».

Чому пошкодження нігтів вважається предиктором появи АП?

Ще однією особливістю АП є те, що його часто пов'язують із захворюванням нігтів та дистальних міжфалангових суглобів (ДМФС) [25]. Уже протягом півстоліття визнається думка, що поширення захворювання нігтів, пов'язаного з АП, є більшою проблемою, ніж тяжкість захворювання, пов'язаного лише із псоріазом. Гістологічно виявляється, що ніготь та ентазис зв'язані через розгинальний сухожилок дистального міжфалангового суглоба [27]. Більше того, розгинальний сухожилок випускає поверхневі волокна, що суттєво сприяють формуванню товстого періосту на дорсальній поверхні дистальної фаланги. На цьому місці товста волокниста сполучна тканина з'єднує пластинку нігтя з періостом (а відтак, опосередковано із самим розгинальним сухожилком) і, можливо, додатково через колате-

ральні зв'язки по боках ДМФС зв'язує розгинальний та згинальний сухожилки. Таким чином, є тісне функціональне поєднання між нігтем, суглобом та відповідними сухожилками, зв'язками, яке, ймовірно, пояснює відомий зв'язок між артритом дистального міжфалангового суглоба та захворюванням нігтя [25, 27]. Такий «дистально-міжфалангово-нігтево-ентазисний апарат» пропонує новий перспективний погляд на це захворювання.

Які патогномонічні ознаки АП?

Клінічно артрити при АП супроводжуються навколосуглобовим потовщенням м'яких тканин. У деяких випадках вони можуть маніфестувати дифузним потовщенням м'яких тканин пальців кистей з характерною «сосископодібною» деформацією пальців [2, 3, 10, 13].

Специфічними ознаками АП є:

- хронічний периферичний і/або осьовий суглобовий синдром (ентезит/артрит);
- домінуюче асиметричне пошкодження суглобів по периферичному (моно-, олігоартрит, особливо ДМФС) і/або осьовому типу (сакроілеїт і/або спондиліт);
- негативна реакція на РФ та anti-MCV;
- псоріатичні ураження шкіри і/або нігтьових пластинок на момент обстеження і/або в анамнезі;
- переважання остеодеструктивних (остеолізу, анкілозу) і/або остеопроліферативних (гіперостозів, періоститів, синдесмофітів) рентгенологічних змін.

Окрім того, до уваги слід брати:

- відсутність тригерної інфекції (антитіл до хламідій (ПФ, ПЛР), ентеробактерій) в анамнезі за останній місяць;
- наявність тофусів і урикемії (норма у чоловіків — до 0,42 ммоль/л (7 мг%), у жінок — до 0,36 ммоль/л (6 мг%)) або вузликів Гебердена та Бушара.

Які діагностичні рентгенологічні ознаки АП?

В описі рентгенологічних особливостей кісткової патології специфічними ознаками 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, дуговидросткових суглобів шийних хребців, мозаїчний характер запалення суглобів і осифікації зв'язок [6, 14, 13]. Синдесмофіти при АП грубі, асиметричні й нерідко поєднуються з паравертебральними осифікатами [3, 4, 7, 10]. Отже, при АП спостерігається пе-

реважання остеодеструктивного (остеоліз, анкілоз) та остеопродіферативного (гіперостоз, періостит) патологічного процесів над остеопорозом. Отже, визначений за допомогою МРТ остит при АП є провісником рентгенологічного ураження суглоба з подальшим його анкілозуванням [24].

Отже, основними рентгенологічними ознаками, що допомагають відрізнити АП від інших запальних ревматичних захворювань суглобів, є:

1. Для периферичної локалізації АП:
 - асиметричність ураження суглобів кистей;
 - можливі рентгенологічні ознаки артриту без навколосуглобового остеопорозу;
 - ізольоване ураження дистальних міжфалангових суглобів кистей без змін або з незначними змінами в інших дрібних суглобах кистей;
 - осьове пошкодження трьох суглобів одного пальця (вертикальний тип ураження);
 - поперечний тип ураження суглобів кистей одного рівня (однобічне або двобічне);
 - деструкції кінцевих фаланг (акроостеоліз);
 - кінцеві звуження (атрофія) дистальних епіфізів фаланг пальців рук і п'ясткових кісток;
 - чашоподібна деформація проксимальної частини фаланг пальців кистей разом з кінцевим звуженням дистальних епіфізів — симптом «олівець у ковпачку» або «олівець у склянці»;
 - кісткові анкілози, особливо проксимальних і дистальних міжфалангових суглобів кистей;
 - множинний внутрішньосуглобовий остеоліз і деструкції епіфізів кісток з різноспрямованими деформаціями суглобів (мутилюючий артрит).
2. Для центральної (осьової) локалізації АП:
 - запальні зміни в крижово-клубових суглобах — сакроілеїт (зазвичай двобічні асиметричні або однобічні; може не бути сакроілеїту);
 - зміни в хребті (асиметричні синдесмофіти; паравертебральні осифікати).

Які додаткові лабораторні методи обстеження потрібно проводити?

Згідно зі стандартами діагностики [2] для встановлення діагнозу АП у разі потреби слід проводити такі лабораторні дослідження:

- загальний аналіз крові (за потреби повторювати 1 раз на 10 днів);
- загальний аналіз сечі (2 рази);
- біохімічне дослідження крові (АЛТ, АСТ, ЛФ, сечова кислота, сечовина, глюкоза, тригліцериди, холестерин, загальний білірубін, загальний білок, кісткова фракція лужної фосфатази, рівень кальцію та фосфору сироватки крові, креатинін, коагулограма, сіалові кислоти, глікопротеїни, глікозаміноглікани, хондроїтинсульфати);
- біохімічне дослідження добової сечі (кальцій, фосфор, оксипролін, креатинін);

- серологічне дослідження, аналіз крові на ревмофактор, С-реактивний білок;
- визначення антитіл до хламідій (ПФ, ПЛР), ентеробактерій.

Які додаткові методи інструментального обстеження потрібно проводити пацієнтам для підтвердження діагнозу АП?

З урахуванням різноманітності суглобових синдромів, атиповості виявів і неоднозначності трактування деяких ознак АП клінічне обстеження пацієнта доповнюють додатковими методами (рентгенографія, денситометрія, остіосцинтиграфія, МРТ, УЗД, біопсія), які є основою діагностичного пошуку. Виражені кісткові зміни у вигляді сформованого уже псоріатичного артриту чи деформівного ПсА (з ознаками остеоартрозу) підтверджуються рентгенологічно. Денситометрія дає змогу визначити у хворих остеопороз. Диференційований діагноз періартритів (ентезопатії) при АП ґрунтується в основному на клінічній симптоматиці, позитивних даних УЗД, МРТ, скінтіографії, відсутності рентгенологічних ознак артриту або остеоартрозу, а також лабораторних ознак запалення. На відміну від артритів періартикулярні пошкодження супроводжуються болем лише під час певних рухів, болючими точками, нерозлитим набряком, обмеженням пасивних рухів [2, 3, 10, 13].

З якими захворюваннями слід диференціювати АП?

Оскільки АП — це хронічний патологічний суглобовий процес, то диференційну діагностику насамперед проводять з підгострим або хронічним артритом (ревматоїдним артритом (РА); серонегативними спондилоартритами (СпА), а саме: анкілозуючим спондилоартритом (АС), реактивним артритом (РеА), артритом при запальних захворюваннях кишечника (АЗЗК); дегенеративними — остеоартрозом (ОА) та метаболічними, зокрема: подагричним (ПдА), псевдоподагричним (ПсдА)). Для цього слід пам'ятати основні клініко-діагностичні ознаки перебігу вказаних артропатій.

На підставі чого слід ставити поєднаний діагноз РА та ревматоїдоподібного АП?

Якщо в пацієнта із суглобовим синдромом на момент обстеження немає псоріатичних висипань та змін нігтів, серопозитивності за РФ та анти-МСV, слід запідозрити РА [14, 16, 17, 19]. Для встановлення достовірного діагнозу використовували діагностичні критерії РА (АСR,

1987). РА потрібно диференціювати з ревматоїдоподібним (поліартритичним) АП через майже симетричне деструктивне ураження дрібних суглобів кистей рук і стоп, променезап'ясткових, колінних та плечових суглобів. З часом можуть спостерігатися різноспрямовані підвивихи. Окрім того, поліартрикулярний АП відрізняється від РА частим розвитком анкілозів плеснофалангових суглобів, дистального і проксимального МФС одного і того ж пальця, остеолітичним характером кісткової деструкції і незначним локальним остеопорозом. Нерідко ревматоїдоподібний варіант АП швидко прогресує і вимагає раннього призначення хворобомодифікувальних препаратів ще до розвитку ерозій. При симетричному патологічному суглобовому процесі, особливо дистальних та проксимальних МФС, псоріатичних висипаннях в анамнезі, а також серопозитивності за РФ та анти-МСV рекомендуємо ставити поєднаний діагноз: РА та АП [5, 9].

АП чи анкілозуювальний спондилоартрит?

У ревматологічній практиці сьогодні застосовують модифіковані Нью-Йоркські діагностичні критерії для встановлення діагнозу анкілозуючого спондилоартриту (хвороба Бехтерева). Основні труднощі диференційної діагностики суглобового синдрому АП та АС виникають при периферичній формі останнього, до того ж ураження периферичних суглобів можливе до появи симптомів спондиліту і сакроілеїту. Обов'язковою ознакою захворювання є двобічний сакроілеїт (при АП — частіше однобічний; навіть при двобічному сакроілеїті спостерігається відставання патологічного процесу з одного боку в одну рентгенологічну стадію) [1, 12, 21, 23]. При псоріатичних висипаннях та характерному двобічному ураженні осевого скелету (однієї рентгенологічної стадії) слід ставити поєднаний діагноз: АП та АС [5, 9].

Як диференціювати реактивний артрит від АП ?

Діагноз реактивних артритів встановлюють на підставі діагностичних критеріїв, рекомендованих Німецькою ревматологічною спілкою (1995). Група РеА включає: хворобу Рейтера — запальне ураження суглобів, пов'язане з уrogenітальною інфекцією (хламідії, уреоплазма), та синдром Рейтера, який асоціюється з кишковою інфекцією (сальмонели, шигели, ієрсинії), що виявляється в класичному варіанті триадою — артрит, кон'юнктивіт, уретрит (у жінок — цистит, вагініт, цервіцит). РеА асоціюється з антигеном В 27 системи HLA. Частіше хворіють молоді чоловіки. Суглобовий синдром характеризується

асиметричним гострим (підгострим) поліартритом (рідше олігоартритом) з переважним пошкодженням суглобів нижніх кінцівок (колінні, гомілокоступневі, міжфалангові суглоби стоп). Сакроілеїт має зазвичай однобічний характер і виявляється лише рентгенологічно. 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 (ахілобурсити, бурсити), що дає підстави запідозрити РеА у молодих чоловіків, навіть коли немає інших позасуглобових ознак. Найбільші діагностичні труднощі виникають при короткочасних або невиражених уретритах і кон'юнктивітах. Суглобовий синдром зазвичай минає безслідно протягом кількох місяців, проте можливі рецидиви захворювання і в окремих випадках його хронізація [1, 2, 22, 29]. Отже, важливе діагностичне значення в розпізнаванні РеА має верифікація інфекції за допомогою мікробіологічного дослідження різних біологічних секретів (сеча, секрет передміхурової залози, слиз цервікального каналу, синовіальна рідина), зокрема з використанням ланцюгової полімеразної реакції.

Які обстеження потрібно провести для диференційної діагностики АП та артритів при запальних захворюваннях кишечника?

Загострення артритів при запальних захворюваннях кишечника (АЗК) — хвороба Крона, неспецифічний, виразковий коліт — пов'язане з основним захворюванням, яке встановлюють на основі клінічної симптоматики, результатів фіброгастроуденоскопії, колоноскопії, рентгенографії, біопсії слизової оболонки травного каналу [12, 13].

На чому ґрунтується діагностика захворювань з подібною до АП дегенеративно-метаболічною симптоматикою?

При серонегативності за РФ та anti-МСV до алгоритму диференційної діагностики, окрім спондилоартритів, слід вносити й не менш значущі захворювання, які супроводжуються подібною дегенеративно-метаболічною симптоматикою з АП, зокрема остеоартроз, подагричний артрит.

Діагноз остеоартрозу (ОА) встановлюють згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR, 1990). Діагностика ОА і його розмежування з іншими ревматичними захворюваннями ґрунтується 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), наявності чинників ризику (вік, надмірна маса тіла, генетична схильність) [10, 13].

У щоденній практиці для встановлення діагнозу «подагричний артрит» (ПДА) використовують діагностичні критерії, рекомендовані Інститутом ревматології РАМН (1985). Суглобовий синдром при подагрі виявляється гострим артритом (найчастіше моноартрит I плеснофалангового суглоба, рідше мігруючий поліартрит, що нагадує ревматичний) або за типом хронічного поліартриту з частими загостреннями, розвитком деструкції хряща і суглобових поверхонь, деформацією і функціональними порушеннями суглобів. Гострі атаки супроводжуються лихоманкою, лейкоцитозом. При хронічному ПДА суглобів кистей виникають труднощі диференційної діагностики з РА, АП. Серед позасуглобових виявів подагри найхарактернішим 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 введення ПДА в коло діагностичного пошуку і проведення відповідного обстеження. Маркерами подагри разом з тофусами 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 кілька років від початку захворювання [2, 10, 13].

Який принцип комплексної терапії АП?

Тактику ведення пацієнта з АП слід будувати, враховуючи бачення псоріатичної хвороби як комбінації шкірного, суглобового синдромів та системних виявів і, власне, розгляд АП як різновиду ПХ. Крім того, потрібно пам'ятати, що при будь-якій нозології лікування повинно бути насамперед патогенетичним та постадійним. Враховуючи представлені нами раніше припущення, що патологічний процес за феноменом Кебнера при АП ініціюється в найбільш травматичних ділянках суглоба — пошкоджених зв'язках з подальшим розвитком ентезопатії, ПсА, дПсА, під час розроблення тактики лікування потрібно буде брати до уваги й етапність розвитку патологічного суглобового синдрому при псоріазі. Вибираючи засоби терапії АП, слід враховувати його ключові ознаки: анатомічну та топографічну локалізацію, кількість, симет-

ричність, ФН пошкоджених суглобів, наявність чи відсутність шкірного синдрому ПХ, псоріатичної оніхопатії.

Яким препаратам надавати перевагу при АП?

У медичній практиці є достатньо широкий спектр лікувальних методів АП [2, 5, 9]. Проте важливо, щоб обрана методика одночасно позитивно впливала б на всі патологічні процеси у хворого та зупиняла розвиток деструктивного патологічного процесу, а також ще й сприяла репарації пошкодженої кісткової тканини.

З чого потрібно розпочинати тактику ведення пацієнта з АП?

Враховуючи викладене, на початковому етапі лікування АП як суглобового синдрому псоріатичної хвороби, особливо його тяжких та атипичних форм з біохімічними і метаболічними порушеннями, потрібно застосовувати ефективні методи терапії з метою дезінтоксикації та санації пацієнта і в подальшому кращої дієвості рекомендованого лікування («Реосорбілакт», «Ентеросгель», активоване вугілля). Слід пам'ятати, що будь-яка супутня патологія може за принципом феномена Кебнера слугувати провокуючим фактором розвитку чи тяжкого перебігу псоріазу. Тому в подальшому застосовують симптоматичні методи для усунення домінуючих виявів супутніх уражень хворого, зменшення системних виявів псоріазу, що мають подразнювальний вплив на шкірні й кістково-суглобові структури (інфекції, метаболічні синдроми, розвантаження суглобів) з використанням лікувально-коригувальних засобів (антиоксидантів, антибіотиків, гепатопротекторів, еубіотиків, фітотерапії). Також хворі мають дотримуватися глютенної дієти.

Які препарати сприяють зменшенню больового синдрому та запальних явищ при АП?

Зменшують больовий синдром та запальні явища при АП симптомомодифікувальні препарати (СМП), які не впливають на темпи прогресування суглобового синдрому псоріазу (окрім ГКС). Тому СМП застосовують як основне лікування при легкому ступені перебігу АП та допоміжне — при середньому і тяжкому. До групи СМП належать нестероїдні протизапальні препарати і ГКСТ.

Яким НПЗП надають перевагу при АП?

Перевагу надають тим НПЗП, які за результатами досліджень не мають інгібувального впливу на біосинтез глікозаміногліканів суглобового хряща; це, зокрема: неселективні ЦОГ-2 (натрію

диклофенак («Наклофен», «Вольтерен», «Диклоберл») — по 75 мг до 2 разів на добу та селективні ЦОГ-2 (мелоксикам («Моваліс») — 7,5–15 мг/добу, німесулід («Найз») — по 100 мг 2 рази на добу, етерококсіб («Аркоксія») — 60–90 мг/добу). Попередні дані свідчать, що постійне чи курсове застосування селективних ЦОГ-2 НПЗП сповільнює прогресування ушкодження кістково-суглобового апарату більшою мірою, ніж «за вимогою». При АП монотерапію НПЗП слід проводити лише за легких варіантів перебігу хвороби (олігоартрит, пошкодження I–III дистальних міжфалангових суглобів). У разі не-ефективності монотерапії НПЗП протягом 2–3 тиж його потрібно замінити на інший з подальшим призначенням хворобомодифікувальних препаратів (ХМП) [2, 3, 10, 13].

Доцільність застосування ГКС при АП?

Думка вітчизняних науковців стосовно застосування ГКС для системної терапії АП не збігається з дерматоревматологічними рекомендаціями в європейських країнах [3–5, 9, 13]. За нашими спостереженнями, рекомендовано виявляти системно вводити преднізолон у дозі 20–60 мг/добу (ефективніше пероральне застосування) або метилпреднізолон в еквівалентних дозах нетривалим курсом (до 2–3 тиж) лише як засіб реанімаційної допомоги для зняття гострого стану при:

- поліартричному чи злоякісному перебігу АП (ревматоїдоподібний, мутилоуючий);
- виражених вісцеральних виявах;
- у випадках поєднання із псоріатичною еритродермією, поширеного перебігу ексудативного чи пустульозного псоріазу;
- у разі непереносимості хворобомодифікувальних препаратів та як bridge-терапію на початкових етапах патогенетичного лікування до початку дії ХМП (до 2–4 тиж).

Частіше застосовують преднізолон та його похідні, які сприяють збільшенню вмісту глікозаміногліканів у хрящі за рахунок посилення синтетичних процесів у хондроцитах. Частіше за вираженої активності суглобового процесу (лише при моно- чи олігоартриті) рекомендують ГКС локально: «Депо-Медрол» у дозі 0,1–40 мг та «Дипроспан» до 2 г залежно від розміру суглоба. Бажано вводити препарат у місця прикріплення сухожиль, а при гідрартрозі — внутрішньосуглобово після обов'язкової попередньої евакуації з нього рідини. Позитивний ефект спостерігали від уведення ГКС шляхом фоноферезу, чергуючи з електроферезом по 5 процедур від 5 до 25 хв (допустимо і в активній стадії патологічного суглобового процесу). Після 10–15

днів перерви (за стихання запального процесу) рекомендуємо лазеро- та магнітотерапію з чергуванням по 5 процедур.

Які препарати сприяють зменшенню активності прогресування деструкції кісткової структури суглобового апарату при АП?

Зменшення активності патологічного суглобового процесу та сповільнення прогресування деструкції кісткової структури суглобового апарату із застосуванням супресивних (базисних) препаратів, а саме: хворобомодифікувальних, біологічних препаратів та сорбційних методів.

ХМП рекомендовано власне при хронізації патологічного процесу з подальшим пошкодженням кісткової структури (синовіально-кісткова форма псоріатичного артриту) суглобу, не-ефективності попередньої нестероїдної протизапальної терапії протягом 3 місяців лікування. Потрібно зауважити, що ревматоїдоподібний варіант перебігу АП нерідко швидко прогресує, тому вимагає раннього призначення ХМП ще до розвитку ерозій. Перевагу надають рекомендованому багатомісячному застосуванню препаратів, які одночасно позитивно впливають на шкірний і суглобовий синдроми псоріазу, зокрема: сульфасалазину в дозі 2 г/добу з переходом на 1 мг/добу; метотрексату — 7,5–10 мг/тиж (із застосуванням фолієвої кислоти). Препаратами вибору можуть бути: азатиоприн («Імуран») по 1–3 мг/кг; лефлуномід («Арава») в дозі 100 мг/добу 3 дні, потім по 20 мг/добу протягом 4–6 місяців [1, 5, 13, 19].

Терапія біологічними агентами з імунорегуляторною активністю є актуальним напрямом у лікуванні хворих із середнім і тяжким ступеням перебігу псоріазу завдяки їхньому впливу на одну з ключових ланок патогенезу псоріазу — фактор некрозу пухлин α , який сприяє деструкції суглобових поверхонь. Найбільшого поширення в Україні набули зареєстровані імунобіологічні препарати, зокрема: адалімумаб (уводять підшкірно у ділянку живота або передньолатеральну ділянку стегна в дозі 40 мг 1 раз на 1–2 тиж), інфліксимаб (початкова доза — 5 мг/кг маси тіла на тиждень (0, 2, 6 тиж), а підтримуюча — 5 мг/кг маси тіла в дозі інтервалами 8 тиж) та устикіномаб. Проте масових досліджень стосовно їхньої порівняльної ефективності не проводили.

Методи екстракорпорального очищення крові (гемосорбція, перітонеальний гемодіаліз, лімфоцитозферез, плазмасорбція та плазмоферез) застосовуються лише в особливих, найтяжчих випадках псоріазу.

Яким шляхом здійснюється лікувально-профілактичний вплив на метаболізм хрящової тканини?

Лікувально-профілактичний вплив на метаболізм хрящової тканини здійснюється шляхом застосування базисної профілактичної терапії остеопорозу та додаткових методів корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини [10]. Базисну терапію з метою профілактики остеопорозу потрібно застосовувати в усіх хворих на АП у вигляді комбінування препаратів кальцію за допоміжного поєднання з кальцитоніном та біфосфонатами, хоча лікування біфосфонатами (памідронат, етидронат, алендронат) у комплексній терапії АП на сучасному етапі залишається суперечливим питанням. Отже, схема профілактики остеопорозу при АП така:

- препарати кальцію (1000–1500 мг/добу) + вітамін D (400–800 МО/добу) або його активні метаболіти — кальцитріол (0,5–1 мкг/добу кожний день не менше 12 міс); кальцемін (кальцію цитрат + кальцію карбонат + вітамін D + мідь + цинк + марганець + бор) по 1 таблетці 3 рази на добу;

- біфосфонати: етидронат (курсами 3 рази на рік по 400 мг/добу кожний день перорально 2 тиж, в подальшому 3 міс перерва); памідронат (курсами 4 рази на рік по 400 мг/добу кожний день перорально 1 міс, у подальшому 2 міс перерва); алендронат по 10 мг/добу за 30 хвилин до їди чи 70 мг 1 раз на тиждень; для профілактики — по 5 мг/добу чи 35 мг 1 раз на тиждень). Терапію біфосфонатами проводять протягом 3–5 років. Таблетки запивають лише водою (не менше ніж 100 мл). У найближчий час забороняється займати горизонтальне положення, приймати молочні продукти, препарати кальцію та заліза.

- кальцитонін («Міакальцин») по 200 МО/добу інтраназально чи 100 МО/мг внутрішньом'язово протягом 2 міс з двомісячною перервою курсами 3 рази на рік і тривалістю 3–5 років.

Додаткові методи корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини при остеопенії та остеопорозі (за даними денситометричного дослідження) включають:

- інгібіції катаболічних процесів (хондропротектори: хондроїтин-сульфат у дозі 750 мг/добу 2 рази на добу протягом 3 тиж з переходом на 500 мг/добу 2 рази на день тривало; глікозаміноглікани — по 2 капсули (по 250 мг) двічі на добу з переходом на 1 капсулу на день протягом 6 міс). Лікування хондропротекторами рекомендується лише в I–II рентгенологічній стадії деформівного суглобового процесу, а в III стадії вважається недоцільним;

- використання антиоксидантних препаратів (вітамін E 1 капсула на день протягом 1–2 міс або 1–2 мл 10 % розчину протягом 20 днів) та засобів, що поліпшують мікроциркуляцію (пентоксифілін («Трентал») 100 мг 3 рази на день чи 5 мл внутрішньовенно краплинно; дипіридабол («Курантил») 75–150 мг/добу; нікотинова кислота 1 мл 1 % розчину з щоденним збільшенням дози на 1 мл до 10 мл на десятий день застосування; фізіотерапевтичні (лазеро-, ультразвукова терапія, процедури, санаторно-курортне лікування);

- застосування препаратів репаративної дії (біостимулятори: екстракт плаценти, ФІБС, алое, склоподібне тіло та гомеопатичні препарати («Траумель С», «Дискус композитум», «Цель-Т») у період ремісії — два курси на рік по 10–15 ін'єкцій.

Що слід робити в разі неефективності рекомендованого лікування при АП?

У разі неефективності рекомендованого лікування чи прогресивного перебігу АП слід застосовувати комбіновані схеми терапії [10]:

- комбіноване застосування базисних (супресивних) препаратів;

- базисна терапія + внутрішньосуглобове введення ГКС («Кеналог» чи «Медрол» 1 раз на 3–4 тиж у дозі 20–80 мг залежно від розміру суглоба; гідрокортизон по 50–125 мг у великі суглоби, 25–50 мг — у середні та 5–10 мг — у дрібні суглоби на курс лікування 4–5 ін'єкцій з інтервалами 5–7 днів; «Дипроспан», «Флостерон» до 2 мл залежно від розміру суглоба з інтервалом 7–15 днів на курс 3–6 уведень) + лікування та профілактика остеопорозу (кальцитонін, препарати кальцію з вітаміном D);

- базисна терапія + засоби імуностимуляції та імюнокорекції («Тималін» по 10 мг щоденно внутрішньом'язово протягом 20 днів, а потім по 10 мг кожних 7 днів 3–6 міс; Т-активін по 10 мкг підшкірно на ніч, а потім по 100 мкг/тиж протягом 3 міс; тимоген по 10 мкг внутрішньом'язово 10 днів);

- базисна терапія + екстракорпоральні методи, що мають імюнокоригувальний вплив (гемосорбція, плазмаферез, каскадна плазмофільтрація);

- базисна терапія + бальнео-, фізіотерапевтичне лікування (ультрафіолетове опромінення суглобів; фонофорез гідрокортизону; «Дипроспан» у поєднанні з дією променів лампи «Біоптрон» (Цептер); електромагнітні поля ультра- і надвисокої частоти; перемінні магнітні поля високої частоти; парафіно-, озокеритолікування) чи санаторно-курортне лікування (Хмільник, Немирів, Любін Великий).

АП і методи хірургічного лікування

У разі неефективності рекомендованої терапії і вираженій функціональній недостатності кістково-суглобової системи показане хірургічне лікування (артропластика, теносин- та капсулосино-вектомія великих і малих суглобів, усунення контрактур за допомогою апаратів зовнішньої фіксації, коригувальна остеотомія, ендопротезування суглобів).

Яка тактика ведення пацієнта з АП залежно від ступеня активності патологічного кістково-суглобового процесу?

Тактика ведення пацієнта з АП залежить від ступеня активності патологічного кістково-суглобового процесу.

1. При АП з ФН I ст.:

- дезінтоксикаційна терапія;
- усунення домінуючих виявів супутніх уражень хворого, зменшення системних виявів псоріазу;
- стандартні НПЗП (якщо немає факторів ризику з боку шлунка та кишечника);
- інгібітори ЦОГ-2 (якщо є фактори ризику з боку шлунка та кишечника);
- локальне за допомогою фізіопроцедур (фоно-, електрофорезу, лампи «Біоптрон») чи внутрішньо-ентезисне введення ГКС (чітко за показаннями);
- метотрексат/сульфасалазин (у разі злов'язного перебігу, більше виражених ознак активності чи атиповому АП, зокрема при поліартропатичному, ревматоїдоподібному, мутилюючому);
- базисна терапія та профілактика остеопорозу (за даними денситометрії).

2. при АП з ФН II ст.:

- дезінтоксикаційна терапія;
- усунення домінуючих виявів супутніх уражень, зменшення системних виявів псоріазу;
- НПЗП у повних протизапальних дозах;
- метотрексат;
- сульфасалазин (особливо при периферичній формі);
- лефлуномід (за протипоказань до метотрексату);
- базисна терапія та профілактика остеопорозу.

У разі неефективності:

- замінити НПЗП;
- внутрішньосуглобове введення ГКСТ;
- системне призначення ГКСТ (чітко за показаннями для зняття гострого стану АП).

3. При АП з ФН III ст.:

- а) дезінтоксикаційна терапія;
- б) усунення домінуючих виявів супутніх уражень хворого, зменшення системних виявів псоріазу;
- в) НПЗП;

- г) метотрексат;
- д) біологічні препарати;
- е) екстракорпоральні методи терапії;
- є) базисна терапія остеопорозу та корекція структурно-функціонального стану кісткової тканини (крім хондропротекторів);
- ж) комбінована терапія:
 - метотрексат + сульфасалазин;
 - метотрексат + лефлуномід;
 - метотрексат + біологічні препарати і т. д.

Який принцип терапії хворих із резистентною формою АП?

1. Дезінтоксикаційна терапія.
2. Усунення домінуючих виявів супутніх уражень хворого, зменшення системних виявів псоріазу.
3. Раннє (не пізніше 3 міс від початку хвороби) та агресивне лікування ХМП.
4. Комбіноване застосування ХМП:
 - метотрексат (7,5–10 мг/тиж) + лефлуномід (10–20 мг/добу);
 - метотрексат (7,5–10 мг/тиж) + сульфасалазин (1–2 г/добу).
5. Комбіноване застосування ХМП та імунобіологічних препаратів:
 - метотрексат (10–15 мг/тиж) + імунобіологічні препарати.
6. Комбіноване застосування ХМП та екстракорпоральних методів, що мають імунокорегуючий вплив:
 - ХМП + гемосорбція (видалення токсичних речовин) — проводять 3–5 сеансів з інтервалами 2–3 дні;
 - ХМП + плазмаферез (видалення плазми з поверненням формених елементів крові та заміщення плазми донорською плазмою (рідше), альбуміном, кровозамінниками рідинами) — курс лікування становить 10 процедур;
 - ХМП + каскадна плазмофільтрація (последовний розподіл плазми на дві фракції: одну фракцію, що містить альбумін, повертають разом з еритроцитами, а другу, що містить антитіла, видаляють).
7. Комбіноване застосування ХМП та хірургічного лікування за показаннями.

За якими критеріями оцінюють якість лікування АП?

Критеріями якості лікування АП вважають:

1. Нормалізацію чи зниження клініко-лабораторних параметрів активності захворювання.
2. Зменшення чи уповільнення рентгенологічного прогресування пошкодження опорно-рухового апарату.
3. Поліпшення якості життя пацієнта (згідно з результатами опитувальників).

Висновки

Отже, при артропатичному псоріазі у більшості випадків пошкодження суглобів виникає одночасно з псоріазом, але у низці випадків передре розвитку шкірних виявів. Суглобовий синдром може виявлятися асиметричним моно- або олігоартритом переважно великих суглобів (колінних, гомілокоступневих), ураженням ДМФС кистей. Характерне «осьове» пошкодження дистального, проксимального і п'ястково-фалангового суглоба одного і того ж пальця аж до розвитку анкілозів. Сакроілеїт частіше односторонній і виявляється рентгенологічно. У крові підвищений вміст сечової кислоти, в окремих випадках потрібна диференційна діагностика з подагрою. АП у більшості випадків поєднується з патологією нігтів. Разом зі шкірним синдромом при АП можуть спостерігатися ураження очей (кон'юнктивіти) і виразкові пошкодження слизових оболонок рота, статевих органів (труднощі диференційної діагностики з хворобою Рейтера). Хронічні моно- і олігоартрити, а також поліартричний характер АП без залучення ДМФС нагадують РА.

Слід зауважити, що, окрім вказаного, є низка рентгенологічних особливостей АП, зокрема: асиметричність уражень, променевиї 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 ж пальця, дуговідросткових суглобів шийних хребців, мозаїч-

ний характер запалення суглобів і осифікації зв'язок. Синдесмофіти грубі, асиметричні й нерідко поєднуються з паравертебральними осифікатами.

Застосування СМП та ХМП протягом кількох місяців і навіть років дає змогу контролювати активність АП і перебіг основних його синдромів, сповільнювати темпи прогресування захворювання, сприяти збереженню працездатності хворих і поліпшувати якість їхнього життя. Хочемо зазначити, що застосування при АП ХМП позитивно впливає не лише на перебіг патологічного суглобового процесу, а й шкірного синдрому, що передбачає зменшення або відсутність потреби у тривалому використанні зовнішньої терапії.

На сучасному етапі у клінічній практиці в Україні немає переконливих доказів про клініко-терапевтичні переваги будь-якого препарату (зокрема й біологічних), який вірогідно сповільнював би прогресування АП, що своєю чергою свідчить про паліативність сучасних підходів до лікування АП. Досить великий арсенал протипсоріатичних лікарських засобів дає змогу лікарю-дерматологу обрати найефективнішу терапію при патологічному суглобовому синдромі псоріазу з урахуванням патогенетичних аспектів, стадії, форми захворювання. Відсутність вітчизняної страхової медицини, недостатній соціально-економічний рівень пацієнтів, недосконалі стандарти лікування АП, на нашу думку, унеможливають для дерматологів обмін досвідом щодо тактики ведення хворих з різними формами хвороби.

Список літератури

1. Агабабова Э.Р., Гусева И.А., Годзенко А.А. и др. Анкилозирующий спондилоартрит и другие серонегативные спондилоартриты: современное состояние проблемы и вопросы классификации // *Клин. ревматология.*— 1997.— № 1.— С. 17–25.
2. Айзатулов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии: Иллюстрированное руководство.— Донецк: Каштан, 2010.— 560 с.
3. Бадюкин В.В. Псориазический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности / В.В. Бадюкин // *Избранные лекции по клинической ревматологии* / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука.— М.: Медицина, 2001.— С. 82–90.
4. Бадюкин В.В. Суставной синдром при псориазе / В.В. Бадюкин // *Тер. арх.*— 1993.— № 7.— С. 81–84.
5. Беляев Г.М. Псориаз, псориазическая артропатия / Г.М. Беляев, П.П. Рижко.— 3-е изд., доп.— М.: МедПрессинформ, 2005.— С. 123–125.
6. Буянов О.А. Рентгенологічна семіотика псоріатичного артриту / О.А. Буянов, В.Г. Коляденко, В.П. Кваша // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2003.— № 2.— С. 28–31.
7. Вакіряк Н.П. Діагностика змін стану кісткової тканини у хворих на псоріатичну артропатію / Н.П. Вакіряк // *Журн. дерматовенерол. і косметол. ім. М.О. Торсуєва.*— 2007.— № 1–2 (14).— С. 60–68.
8. Годзенко А.А. Особенности клиники и течения сочетанных форм серонегативных спондилоартритов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1997.— 19 с.
9. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза / Я.Ф. Кутасевич // *Дерматол. та венерол.*— 2002.— № 2 (16).— С. 3–10.
10. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова.— М.: Гэотар-Медиа, 2005.— 288 с.
11. Мордовцев В.Н. Псориаз. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. В четырех томах / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М.: Медицина.— 1995.— Т. 2.— С. 185–209, 211–212.
12. Надашкевич О.Н. Матеріали науково-практичної конференції «Підходи до діагностики ПсА»: Львів, 14 травня 2009.
13. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб // За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби, 2004.— 156 с.
14. Семиряд Ю.В. Діагностика і терапія остеодеструктивних змін у больних артропатическим псоріазом /

- Ю.В. Семиряд, В.Г. Радионов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 11–15.
15. Сизон О.О., Степаненко В.І. Патогенетично обгрунтована класифікація артропатичного псоріазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 4 (35).— С. 26–35.
 16. Скрипниченко С.В., Булавина В.П., Білоус А.В. Особливості етіології, перебігу та лікування псоріатичного артрити // Мед. аспекти здоров'я жінки.— 2008.— № 4 (13).— С. 82–85.
 17. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Руководство.— М: Медицина.— 2005.— Т. 2.— 544 с.
 18. Терлецкий О.В. Псориаз. Дифференциальная диагностика «псориазоподобных» редких дерматозов. Терапия. Медицинский атлас.— СПб: ДЕАН, 2007.— 512 с.
 19. Шебашова Н.В. Диагностика и терапия костной патологии у больных псориазом / Н.В. Шебашова // Вестн. дерматол. и венерол.— 2001.— № 4.— С. 21.
 20. A new potential marker for the diagnosis and prognosis of the rheumatoid arthritis -anti-Mcv (anti-Mutated-Citrullinated Vimentin) / K. Egerer, H. Bang, K. Luthke et al. // Rheumatol.— 2005.— Vol. 64.— P. 8–9.
 21. Bennett A., Gonagle 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.
 22. 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. 224–33.
 23. 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.— Vol. 61 (suppl. 3).
 24. Eshed I., Bollow M., Mc. Gonagle D. et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton, in Spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis.— 2007.— Vol. 66.— P. 1553–1559.
 25. Guero S., Guichard S., Freitag S. Ligamentary structure of the base of the nail // Surg. Radic. Anat.— 1994.— Vol. 16.— P. 47–52.
 26. Helliwell P.S., Taylor W.J. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64 (suppl. 2).— P. 3–8.
 27. Mc Gonagle D., Tan A., Beniamih M. The nail as a musculoskeletal appendage implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis // Dermatol.— 2009.— Vol. 18.— P. 97–102.
 28. 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.
 29. Tan A.L., Mc. Gonagle D. Imaging of seronegative spondyloarthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.— 2006.— Vol. 22.— P. 1045–1059.
 30. Wilson F., Icen M., Crowson C., Incidence C. et al. Incidence anclinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study // Arthritis Rheum.— 2009.— Vol. 61.— P. 233 – 239.
 31. Wright V. Psoriasis and arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 1956.— Vol. 15.— P. 348–350.

О.О. Сизон, В.І. Степаненко

Дискуссионные вопросы артропатического псориаза как суставного синдрома псоріатической болезни

В статье с учетом современных литературных данных и собственных клинических наблюдений представлен критический анализ некоторых дискуссионных вопросов патогенеза, клиники, диагностики и лечения артропатического псориаза.

О.О. Syzon, V.I. Stepanenko

Discussion about the arthropatic psoriasis as an articular syndrome of psoriasis

Critical analysis of pathogenesis, clinical course, diagnostic and treatment of arthropatic psoriasis are presented on the article taking into account literature data and own clinical observations.



Э.А. Мурзина

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

Стратегия и тактика дерматовенеролога при выборе средств наружной терапии

Ключевые слова

Аллергодерматозы, наружное лечение, э молленты, топические глюкокортикостероиды, крем, мазь.

Больные хроническими дерматозами и аллергодерматозами — экземой, атопическим дерматитом, псориазом, болезнью Девержи — достаточно частые пациенты дерматовенеролога. Множественные обострения в течение года (в отдельных случаях сопровождающиеся бактериальными и микотическими осложнениями), устойчивость к терапии и сложность ее подбора, нестабильность ремиссии — все это приводит пациента к врачу-дерматовенерологу. А учитывая, что аллергические заболевания широко распространены, до 10–15 % жителей земного шара страдает аллергическими реакциями в более или менее выраженной форме, и накопление аллергической составляющей в генофонде человеческой популяции с каждым годом все чаще и чаще находит фенотипическое проявление, количество заболевших аллергодерматозами на приеме дерматовенеролога будет только увеличиваться.

Такая частая патология не должна вызывать сложности в назначении терапии. Однако, как показывает практика, сложности есть, особенно, когда пациенты — дети. Чтобы избежать проблем, которые появляются с назначением препаратов первой линии наружного лечения при хронических аллергодерматозах — топических кортикостероидов (ТКС): стероидофобии со стороны пациентов, стероидной устойчивости дерматоза, неуверенности врача при назначении ТКС, рассмотрим правила и особенности назначения ТКС при хронических аллергодерматозах [5, 12].

К ТКС предъявляются определенные требования:

- высокая эффективность;
- высокая безопасность;
- возможность длительного применения;

- удобство применения;
- доступная стоимость курса лечения.

Эффективность ТКС тесно сопряжена с безопасностью и определяется его активностью, которая зависит от химической структуры; содержанием атомов фтора и хлора в молекуле препарата, фармакологической формой, концентрацией действующего вещества в препарате, индифферентностью основы, особенностями химической структуры действующего вещества и правильностью применения препарата. Эффективность ТКС оценивается терапевтическим индексом ТКС.

Эффективность и безопасность ТКС определяется его химической структурой. По Европейской классификации ТКС в зависимости от силы действия подразделяются на четыре класса активности: слабый, средний, сильный, очень сильный [19]. Препараты слабой силы действия (первый класс активности) применяют при слабовыраженных воспалительных явлениях, локализации высыпаний на лице, шее, в области складок, а также у детей первого года жизни. Однако в связи с низкой клинической эффективностью в настоящее время их почти не используют в дерматологической практике. Препараты второго класса назначают, когда необходимо быстро купировать острую воспалительную реакцию в так называемых чувствительных зонах кожи (лицо, шея, интертригинозные области, половые органы). Благодаря высокой безопасности они приобрели большую востребованность в детской дерматологической практике. Наибольшее количество ТКС относится к третьему классу препаратов с сильной потенцией, которые наиболее часто используют для лечения кожных болезней. ТКС третьего класса активно и часто исполь-

зуют при хронических обострениях, стойких воспалительных заболеваниях кожи, когда надо быстро купировать выраженные островоспалительные явления. Четвертый класс — глюкокортикостероиды с очень сильной потенцией — по силе действия можно сравнить с системными глюкокортикостероидами. Их следует использовать в чистом виде не больше двух недель на застарелые, инфильтрированные очаги хронических дерматозов на ограниченных участках кожи. Ни в коем случае нельзя назначать очень сильные ТКС детям и взрослым в складки и на лицо.

С момента выявления местного противоаллергического действия ТКС все было направлено на усиление их эффективности для увеличения проникновения в кожу и повышения активности связывания с цитоплазматическими рецепторами [2]. Для этого в молекулу ТКС вводили атомы галогенов: фтора и хлора — в положениях 6- и/или 9-циклопентанпергидрофенантронового кольца. Однако это привело, наряду с усилением эффективности препарата, к появлению нежелательных местных и системных побочных эффектов.

Системные эффекты: подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, развитие катаракты или глаукомы, замедление роста, иммуносупрессия, синдром Кушинга, артериальная гипертензия, миопатия.

Местные эффекты: атрофия/утончение кожи, розацеа, торможение заживления ран, стрии, фолликулиты и акне, телеангиэктазии, пурпура, гипертрихоз, развитие контактного дерматита, гипопигментация, периокулярный и периорбитальный дерматит.

Особенно опасно назначение дифторированных ТКС в педиатрической практике. Поэтому при назначении ТКС необходимо обращать внимание на наличие в их молекуле атомов галогенов, что отчасти определяет его безопасность.

Проникновение препарата вглубь кожи происходит через роговой слой, сально-волосные фолликулы и потовые железы. Большое значение при этом имеет лекарственная форма препарата [1, 4]. Выбор лекарственных форм является важной частью стратегии лечения заболеваний кожи, поскольку лекарственная основа может обладать увлажняющими свойствами и существенно влиять на абсорбцию препарата. Лекарственная основа должна быть индифферентной, не влиять и не изменять формулу действующего вещества. Критерии классификации основ включают реологические свойства (жидкая или вязкая субстанция), полярность (гидрофильные или гидрофобные) и физико-химические свойства (однофазные или мультифазные) [16].

Основным компонентом гидрофильных основ является очищенная вода. Помимо нее, применяются водорастворимые спирты (например, этанол, изопропанол), поливалентные спирты (глицерин, пропиленгликоль, сорбитол); последние обладают также увлажняющими свойствами в силу высокой гигроскопичности. Также применяются макроголы (полиэтиленгликоли), которые в водных основах используются в качестве вспомогательных растворителей, а в безводных — как гидрофильная мазевая основа [8].

В гидрофобных основах применяются органические соединения, нерастворимые в воде. Их свойства в значительной мере определяются такими показателями, как полярность и растекаемость. Полярными называются вещества, молекулы которых обладают электрическим дипольным моментом, возникающим вследствие разной электроотрицательности составляющих молекулу атомов. Липиды с высокой полярностью имеют легкую текстуру, позволяют коже дышать, неполярные — лучше увлажняют и защищают кожу за счет эффекта окклюзии, однако проигрывают с точки зрения косметической приемлемости. Под растекаемостью понимается площадь поверхности кожи, по которой распределяется вещество за 10 минут. Чем выше растекаемость, тем лучше косметические свойства и быстрее наступает смягчающий эффект, но и тем менее он продолжителен; вещества с низкой растекаемостью обладают значительно большей жирностью и действуют дольше. В связи с этим для обеспечения оптимальных характеристик продукта нередко прибегают к комбинированию нескольких гидрофобных соединений с различной растекаемостью [14, 15].

Мы часто употребляем термин «липиды», хотя он до сих пор вызывает споры. Так, в современной органической химии определение термина «липиды» основано на биосинтетическом родстве данных соединений — к липидам относят жирные кислоты и их производные. В то же время в биохимии и других разделах биологии к липидам по-прежнему принято относить и гидрофобные или амфифильные вещества другой химической природы. Для упрощения использования этого термина применительно к основам наружных средств липиды можно условно разделить на четыре класса: наименее полярными являются углеводороды (например, вазелин, твердый и жидкий парафин). Липиды со средней полярностью — различные воски и эфиры жидких восков (например, изопропилмирилат и этилгексилпальмитат). К более полярным липидам относится большинство глицеридов, в частности, среднецепочечные триглицериды (нейтральные

жиры). Наконец, силиконовые масла являются гидрофобными веществами с очень высокой растекаемостью. К последним относятся различные соединения, имеющие полиорганосилоксан в качестве ключевой функциональной группы — в частности диметилполисилоксан (диметикон), фенилметилполисилоксан, циклический метилсилоксан (циклометикон) [3, 17].

Помимо вышеупомянутых компонентов, составляющих наибольшую долю общей массы основы, в состав современных рецептур обычно включают целый ряд других важных вспомогательных компонентов. В их числе можно отметить эмульгаторы, гелеобразующие агенты, консерванты, антиоксиданты и энхансеры.

Для оказания лечебного эффекта местные кортикостероиды должны достичь «точки приложения», где проявят свой эффект. Степень проникновения препарата максимальна при применении ТКС в форме мазей, значительно меньше — в форме крема и совсем незначительна — в форме раствора (лосьона) [4, 5].

Мазь содержит одно или несколько лекарственных веществ, равномерно смешанных с жировой мазевой основой. Мазевая основа в виде животного жира или растительного масла должна быть химически нейтральной, чтобы не вызывать раздражения кожи, мягкой, эластичной, не изменяющейся под влиянием температуры тела. Все большее применение в качестве мазевой основы находят синтетические вещества: полимеры этиленоксидов, производные целлюлозы, эфиры сорбитана, высших жирных кислот и другие. Мази с синтетической основой лучше проникают в кожу, не окисляются. Применение мази оправданно, когда необходимо достичь более глубокого и длительного воздействия лекарственного вещества на пораженный участок кожи. Нанесение мази на кожу вследствие герметизации прекращает процесс перспирации, вызывает усиление микроциркуляции и вследствие этого интенсифицируется рассасывание инфильтрата, восстанавливается тургор и эластичность. Под мазью скапливаются неиспаряющиеся экскреты сальных и потовых желез, мацерирующие и разрыхляющие поверхность рогового слоя и способствующие проникновению в толщу кожи лекарственных веществ [4].

Мази содержат от 70 до 100 % жиров. Липиды заменяют собой нарушенный липидный слой эпидермиса, например, при атопическом дерматите, и помогают восстановить барьерную функцию кожи. Жиры уменьшают поступление аллергенов, раздражителей и микроорганизмов, а также снижают трансдермальную потерю воды, которая в случае чрезмерности приводит к су-

хости кожи (ксероз). На глубокие слои кожи оказывают действие мази. Поэтому их назначают при хронических дерматозах, сопровождающихся образованием инфильтратов, сухостью, шелушением, лихенификацией. Основным недостатком мазей является «жирность» кожи после нанесения, которая доставляет дискомфорт пациентам и оставляет пятна на одежде.

При острых процессах с отеком, везикуляцией, мокнутием предпочтение отдается лосьонам, аэрозолям и кремам.

Крем представляет собой эмульсию, в которой в эмульгированном состоянии частицы воды находятся в масле или, наоборот, частицы масла содержатся в водной среде. Кремы обычно содержат 30–70 % жира, диспергированного в 70–30 % воды. Действие крема на кожу зависит от сочетания эмульсионных компонентов. Эмульгированная смесь типа «масло в воде» поглощает и испаряет воду и поэтому действует охлаждающе, противовоспалительно. В этом случае не нарушается перспирация кожи, но его рассасывающее действие поверхностное. Классическим примером эмульсионного крема типа «масло в воде» является ланолиновый крем.

Кремы типа «вода в масле» меньше охлаждаются, не оказывают подсушивающего, резорбционного действия, но хорошо питают кожу, восстанавливают ее трофические свойства. Такие кремы назначают при поверхностных воспалительных дерматозах с выраженной сухостью, нарушением процессов кератинизации, при мокнутии и экссудации, поскольку допускают испарение влаги с поверхности кожи, а точнее — из рогового слоя, за счет чего достигается благоприятный охлаждающий и подсушивающий эффект. Они также удобны для применения там, где участки кожи соприкасаются (пах, анальная область, подмышки, сгибательные поверхности, например, локтевая и подколенная ямки).

Пациенты нередко отдают предпочтение именно крему, поскольку он нежирный и практически невидим после нанесения. По этой причине крем иногда используют даже в тех случаях, когда более подходящей является другая лекарственная форма, которая поддерживала бы достаточную гидратацию кожи. В некоторых странах до 80 % местных лекарственных форм для лечения заболеваний кожи приходится на кремы.

Лосьоны предназначены для применения на участках с волосатым покровом, таких как волосистая часть головы, где использование мазей и кремов непрактично и неприемлемо с косметической точки зрения. Лосьоны обычно готовят на основе спиртов, так как кортикостероиды

практически нерастворимы в воде. Преимуществами лосьонов является их простота в применении, особенно на участках с волосяным покровом, а также отсутствие «следов» препарата на коже после нанесения. К недостаткам относятся чувство жжения и сухости кожи.

Выбор фармакологической формы ТКС зависит от диагноза, клинической формы дерматоза, стадии заболевания, возраста больного и места приложения [7]. Проницаемость кожи значительно изменяется при различных дерматозах. Вещества, которые мало или совсем не проникают через роговой слой интактной кожи, при его изменении в результате болезни начинают свободнее преодолевать этот барьер. Отмечено, что при псориазе проникновение ТКС в кожу повышено, несмотря на утолщение рогового слоя; поражение рогового слоя при экземе также сопровождается повышенной проницаемостью кожи. При стихании патологического процесса проницаемость кожи для ТКС снижается [1, 4].

На проницаемость кожи также влияет и локализация патологического процесса. Различные участки кожи имеют различную всасываемость. Относительное всасывание ТКС с кожи различных частей тела представлено ниже:

- дорзальная поверхность предплечья — 1,1
- подошва — 0,14
- лодыжка — 0,42
- ладонь — 0,83
- спина — 1,7
- голова — 3,5
- лоб — 6
- подбородок — 13
- мошонка — 42

На участки кожи с высокой всасываемостью нельзя наносить галогенизированные ТКС очень высокой степени активности в мазевой форме. Это повышает риск попадания ТКС в системный кровоток и быстрое развитие нежелательных побочных системных, а особенно, местных эффектов. На участки кожи с повышенной всасываемостью следует наносить негалогенизированные препараты среднего класса активности в виде кремов, эмульсий и лосьонов.

Сегодня, изучая ТКС, можно встретить термин «ТКС четвертого поколения». Так названы химические вещества, пролекарства, которые подвергаются диэстерификации в позиции С-21 стероидной структуры при попадании в кожу, которая легко выполняет эту конверсию с помощью имеющихся эстераз. На первом этапе действия такие ТКС метаболизируются в коже в формы, не являющиеся системно активными. В результате не вызывают ни местных, ни системных нежелательных побочных эффектов [11].

Интегральным критерием оценки любого лекарственного средства является терапевтический индекс. Его ввел в 1913 году немецкий врач П. Эрлих. Соотношение клинической эффективности и системных эффектов определяет терапевтический индекс ТКС и представляет собой соотношение пользы и риска применения препаратов. Терапевтический критерий определяют по ряду параметров. Ожидаемая эффективность учитывается по вазоконстрикции и эффективности лечения атопического дерматита, а риск нежелательных реакций — по атрофии кожи и подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Чем выше терапевтический индекс ТКС, тем безопаснее он в применении. На сегодня самый высокий терапевтический индекс, равный 2, у ТКС: мометазона фуората, метилпреднизолона ацепоната, гидрокортизона-17-бутирата, предникарбата.

Определившись с фармакологической формой ТКС, его химической структурой, наличием атомов галогенов в молекуле, то есть выбрав препарат для лечения больного, теперь необходимо обратить внимание на особенности патологического процесса: его активность (остроту патологического процесса), локализацию (участки с повышенной всасываемостью), оценить площадь поражения (ограниченный, локализованный или распространенный процесс) и морфологию высыпаний (везикуляция), наличие вторичных осложнений (пиококковые и грибковые) [9, 10].

Вторичные осложнения в течении хронического аллергодерматоза сводят на нет все эффекты, которые мы ожидаем от назначения ТКС. При осложненном течении дерматоза назначают так называемые фиксированные комбинации — препараты, где кроме ТКС имеются еще антибактериальные/антисептические и/или противогрибковые действующие вещества. Примерами таких фиксированных комбинаций могут быть: ТКС + антибиотик, ТКС + антисептик, ТКС + антибиотик + антимикотик, ТКС + антимикотик, ТКС + кератолитик [13].

Одним из главных критериев назначения ТКС является возраст пациента [1, 11]. К особенностям детской кожи относятся: быстрая смена слоев эпидермиса, интенсивный митоз клеток базального и шиповидного слоев, преобладание соединительнотканых клеток, недостаточное развитие коллагеновых и эластиновых волокон, рыхлость эпидермиса, обильная васкуляризация кожи, меньше слоев эндотелиальных клеток. Все это способствует быстрой всасываемости ТКС в кожу и активному попаданию его в системный кровоток, поэтому у детей очень быстро могут развиваться побочные нежелательные системные и

местные эффекты. Особенности строения кожи у детей определяют возможность назначения того или иного ТКС: детям никогда не назначают очень сильные галогенизированные ТКС (четвертого класса активности), препараты в виде мазей нежелательны, особенно у детей младшего и среднего возраста. В педиатрической практике необходимо использовать нефторированные ТКС последнего поколения с минимальными побочными эффектами и пролонгированным действием «мягкие лекарства». С целью уменьшения побочного действия следует чередовать кортикостероидные и нестероидные препараты. Максимально допустимая площадь обрабатываемой кожи не должна превышать 20 % поверхности тела. Применять ТКС следует короткими интермиттирующими курсами и только для снятия обострения атопического дерматита, но не для профилактики дерматоза.

Однако рекомендуемый возраст назначения ТКС, который указан в инструкции по применению препарата, может значительно отличаться от аналогичных ограничений в развитых странах. Так, бетаметазона дипропионат в Англии разрешен для применения у детей с 12 лет, его комбинированные формы (фиксированная комбинация с клотримазолом) в США — с 17 лет, а в России возрастные ограничения в применении различных коммерческих препаратов этого ТКС составляют от 6 месяцев до 2 лет. И здесь уже необходимы знания по химическому строению этого ТКС и трезвый взгляд врача на ситуацию. Нельзя сильный галогенизированный ТКС — бетаметазона дипропионат — применять у детей младшего возраста [8].

Не менее важной при назначении ТКС является правильность его нанесения согласно правилу «Единицы кончика пальца» (fingertip unit, FTU). 1 FTU — это количество стероида, выдавливаемого из стандартной тубы (с 5-миллиметровым носиком) в полоску, длиной от складки дистальной фаланги указательного пальца до его кончика. 1 FTU равен примерно 0,5 г ТКС. И 1 г препарата хватает, чтобы покрыть поверхность площадью 100 см², т. е. 1 FTU покрывает площадь кожи, которая эквивалентна поверхности

двух ладоней взрослого человека. На всю кожу взрослого человека необходимо 20–30 г крема. Приблизительное количество ТКС, необходимое для использования у детей, представлено в таблице.

В настоящее время наиболее привлекательны как для врача, так и пациента негалогенизированные ТКС, обладающие наилучшим соотношением эффективность/безопасность, выпускаемые в нескольких лекарственных формах и имеющие ценовую доступность для большинства больных. Таким препаратом является «Локоид» — гидрокортизона-17-бутират (гидрокортизон, этерифицированный масляной кислотой в позиции С17) — активный синтетический негалогенизированный ТКС четвертого поколения, относящийся к третьему классу активности ТКС местного применения. Высокая эффективность препарата «Локоид» и высокая безопасность нашли отражение в его высоком терапевтическом индексе, равном 2. Препарат оказывает быстрое противовоспалительное, противоотечное, противозудное действие [2, 13, 18].

«Локоид» выпускают в нескольких лекарственных формах, все с концентрацией гидрокортизона бутирата 0,1 %. Традиционные лекарственные формы крем и мазь, и две лекарственные формы — «Липокрем» и «Крело» являются специфичными для «Локоида».

Мазь «Локоид» имеет вазелиново-полиэтиленовую безводную основу (95 % вазелинового масла и 5 % полиэтилена, патентованная основа Plastibase), отличающуюся очень высокой окклюзивностью. Является формой выбора при хронических дерматозах, сопровождающихся выраженной сухостью, лихенификацией, инфильтрацией, гиперкератозом. Так, при лечении хронической экземы мазь «Локоид» показала высокую эффективность, сравнимую с таковой у мази метилпреднизолона ацепоната; при этом уменьшение проявлений гиперкератоза было более выраженным при использовании «Локоида», что можно связать со свойствами основы. Крем «Локоид» представляет собой традиционную эмульсионную структуру «масло в воде» и применяется при острых и подострых процессах без

Таблица. Количество ТКС, необходимое для нанесения на поверхность кожи, FTU

Возраст ребенка	Лицо и шея	Верхние конечности	Передняя поверхность туловища	Задняя поверхность туловища	Нижние конечности
3–6 мес	1	1	1	1,5	1,5
1–2 года	1,5	1,5	2	2	2
3–5 лет	1,5	2	3	3,5	3
6–10 лет	2	2,5	3,5	5	4

экссудации [6]. Преимуществом этого препарата, кроме высокой эффективности и хорошей жирной основы, является отсутствие побочных эффектов, свойственных галогенизированным стероидам. Можно длительно и без опасения применять детям и взрослым на такие нежные участки кожи, как лицо, шея, грудь, особенно при атопическом дерматите, сухой экземе.

«*Локоид Липокрем*». Одна из двух уникальных лекарственных форм этого препарата, имеющая патентную защиту. Это эмульсионная структура «масло в воде», особенностью которой является беспрецедентно высокое содержание липидной фазы — 70 %. Создание эмульсии со столь высоким содержанием одной из фаз является чрезвычайно сложной задачей с технологической точки зрения [8]. Дело в том, что при достижении определенного порога содержания дисперсионной фазы ее частицы начинают сливаться друг с другом, что приводит к расслаиванию эмульсии. Решить проблему удалось путем подбора сложной и точно выверенной рецептуры эмульгаторов и использования особых технологий производства, что привело к появлению основы, де-факто сочетающей свойства крема и мази. Подобно крему «*Локоид Липокрем*» легко наносится на кожу, быстро впитывается, не пачкает одежду, а также, как и любую эмульсию «масло в воде», его можно смыть водой. С другой стороны, эта основа обладает выраженным смягчающим и увлажняющим действием, сравнимым с мазью, что значительно повышает ее ценность при лечении дерматозов, сопровождающихся сухостью. Эти свойства основы «*Локоида Липокрема*» послужили основанием для создания на его основе эмоллента (смягчающего и увлажняющего косметического средства для ухода за сухой кожей) — «*Локобейз Липокрема*», представляющего собой не содержащую действующего вещества основу «*Локоида Липокрема*». Десятки рандомизированных клинических исследований продемонстрировали высокую клиническую эффективность «*Локоида Липокрема*», которая, как и для других форм «*Локоида*», эквивалентна сильным галогенизированным стероидам. Следует отметить, в ходе клинических исследований «*Локоида*» в форме «*Липокрема*» у детей 5–13 лет с экземой и атопическим дерматитом от умеренной до тяжелой степени ни в одном случае лечения не наблюдались признаки угнетения функции коры надпочечников [8].

Остановимся на исследованиях, где отдельно оценивается роль основы. При проведении рандомизированного двойного слепого исследования со сравнением «лево-право», в котором принял участие 61 пациент с хронической экземой,

на симметричные участки поражений слева и справа наносили «*Локоид Липокрем*» и 0,1 % крем бетаметазона 17-валерата один раз в сутки в течение 4 недель. Полученные результаты показали, что клиническая эффективность двух препаратов не различалась. Полное разрешение патологического процесса наблюдалось в 64 % случаев применения гидрокортизона 17-бутирата и в 61 % случаев — бетаметазона 17-валерата. В то же время статистически достоверно больше пациентов отдали предпочтение «*Локоиду Липокрему*», как более приемлемому косметическому. В рамках другого рандомизированного двойного слепого клинического исследования сравнивали эффективность и косметическую приемлемость «*Локоида Липокрема*» и 0,05 % мази бетаметазона дипропионата острой или хронической экземы. В исследовании приняли участие 60 пациентов, при этом было установлено, что различий по критерию клинической эффективности между исследуемыми препаратами не наблюдалось, в то же время косметическая приемлемость «*Локоида Липокрема*» была гораздо лучше по всем оцениваемым критериям. Исследователи пришли к заключению, что «*Локоид Липокрем*» является препаратом выбора в силу значительно лучших косметических свойств основы при равной клинической эффективности. Результаты сквамометрии, которая позволяла оценить выраженность ксероза и шелушения кожи в очагах поражения при атопическом дерматите у 36 пациентов при двойном слепом со сравнением «лево-право» исследовании с применением «*Локоида Липокрема*» и 0,05 % мази бетаметазона дипропионата показала, что показатель сквамометрии в случаях назначения «*Локоида*» снизился значительно сильнее, чем при лечении бетаметазона дипропионатом ($p < 0,001$), при этом наблюдалась корреляция с клиническими проявлениями шелушения, которое также уменьшилось в значительно большей степени при использовании «*Липокрема*», что говорит о преимуществах его основы. Что еще раз подчеркивает роль основы препарата для наружной терапии в формировании предпочтений пациента и его приверженности терапии, которая может значительно повлиять на итоговую эффективность лечения.

«*Локоид Крело*». Название этой лекарственной формы является сокращением, которое расшифровывается как «КРЕмовый ЛОсьон», что вполне отражает ее сущность. Она также является эмульсией «масло в воде» с чрезвычайно низким содержанием липидной фазы — 15 %. Как и в случае с «*Липокремом*», технологам удалось решить крайне сложную задачу — создать эмуль-

сионную структуру с очень высоким содержанием одной фазы и очень низким — другой. Как уже говорилось выше, очень проблематично обеспечить стабильность таких эмульсий, что требует «ювелирного» подбора эмульгаторов и сложного технологического процесса. В силу своих свойств «Локоид Крело» предназначен для применения, в первую очередь, при острых, в том числе экссудативных процессах, а также для нанесения на участки кожи с обильным волосяным покровом. В то же время, в отличие от лосьонов, он не «пересушивает» кожу (за счет отсутствия спирта и наличия липидной фазы), более того, способствует ее увлажнению и ускорению репаративных процессов. Последнее достигается за счет двух дополнительных компонентов, входящих в рецептуру основы — пропиленгликоля и масла бурачника. Пропиленгликоль является энхансером (облегчает пенетрацию действующего вещества) и гигроскопическим агентом (то есть обладает способностью связывать и удерживать воду, за счет чего достигается увлажнение кожи). Масло бурачника — ценнейший продукт, имеющий рекордно высокое содержание гамма-линоленовой кислоты (18–25 %), что обуславливает его репаративные свойства. Сегодня масла с высоким содержанием гамма-линоленовой кислоты широко применяются для лечения различных кожных заболеваний, а также в косметических средствах для ухода за сухой и увядающей кожей [16].

По клиническому применению «Локоида Крело» также накоплено значительное количество данных, полученных в рамках клинических исследований. Ниже приводятся некоторые из них. В рамках рандомизированного контролируемого исследования сравнивалась клиническая эффективность и косметическая приемлемость «Локоида Крело» и лосьона бетаметазона валерата при лечении псориаза волосистой части головы тяжелого и очень тяжелого течения. В исследовании приняли участие 169 пациентов, эффективность лечения оценивали по шкале, включавшей пять параметров, а косметическую приемлемость — на основании опросника. Результаты показали, что клиническая эффективность «Локоида Крело» была статистически достоверно выше по всем пяти параметрам. Кроме того, его косметическая приемлемость также была оценена пациентами выше. В другом многоцентровом сравнительном исследовании, также посвященном лечению псориаза волосистой части головы, был использован более активный препарат сравнения — лосьон бетаметазона дипропионата. В этом исследовании приняли участие 160 человек, при этом итоговая клиническая эф-

фективность «Локоида Крело» и препарата сравнения не имели статистически значимых различий, то есть можно утверждать, что эти препараты равноэффективны. В то же время побочные эффекты, проявлявшиеся в виде чувства жжения и покалывания, наблюдались у 29 из 71 пациента, получавшего бетаметазона дипропионат, и только у 7 из 70 пациентов, лечившихся «Локоидом Крело», что говорит о лучшей переносимости последнего.

В случае появления признаков вторичного инфицирования при хроническом алергодерматозе назначение чистого ТКС не только не оправдано, но и противопоказано. ТКС будет только усугублять течение патологического процесса, способствовать большему его распространению, усилению проявлений пиококковых и грибковых осложнений. В этом случае можно выбрать препарат «Пимафукорт», который содержит три действующих вещества: гидрокортизон — ТКС, действие которого направлено на алергический патологический процесс; неомицина сульфат — антибактериальный препарат и натамицин — противогрибковое вещество. «Пимафукорт» обладает широким спектром активности, что позволяет назначать этот препарат без уточнения этиологии заболевания. Две фармакологические формы «Пимафурта» — мазь и крем — позволяют выбрать оптимальную терапевтическую тактику. Такое эмпирическое применение препарата «три в одном» абсолютно оправданно при появлении везикуляции, пустуликации, гнойных корочек в течение атопического дерматита. Нередко после элиминации бактериальной флоры, в частности группы стафилококков, из очагов этого патологического процесса на ее месте начинает расти грибковая, в частности *Candida albicans*.

Лечение хронических алергодерматозов никогда не обходится без базисной терапии. Такой алгоритм терапии при атопическом дерматите, экземе, псориазе обусловлен патогенезом заболевания. Совокупность всех патогенетических факторов приводит к снижению количества липидов эпидермиса, увеличению проницаемости кожного барьера, увеличению трансэпидермальной потери влаги, в результате чего развивается стойкое патологическое состояние — сухость кожи.

Клинически сухая кожа выглядит морщинистой, тусклой, безжизненной, теряет эластичность. Отмечается постоянное легкое отторжение клеток рогового слоя в виде появления на поверхности кожи большого количества серовато-белых чешуек разных размеров — от муковидных до мелко-пластинчатых. Поверхность

кожи становится шероховатой и жесткой на ощупь, на участках постоянного растяжения могут наблюдаться поверхностные, а иногда и глубокие трещины. Нередко проявления ксероза сопровождаются стойким покраснением и огрубением кожи. Пациент испытывает выраженные неприятные ощущения в виде стягивания, покалывания, зуда и даже боли. Ксероз сопровождается гиперчувствительностью и повышенной раздражительностью в отношении экзогенных влияний: метеофакторов, водных процедур, косметических средств, а также склонностью к воспалительным реакциям и снижением способности к репарации. Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости клетки эпидермиса начинают продуцировать цитокины для регуляции процессов восстановления рогового слоя, что в свою очередь может запустить иммунную аллергическую реакцию в коже. Это еще больше приводит к нарушению целостности рогового слоя. В результате чего возможно постоянное проникновение аллергенов через кожу во внутреннюю среду организма.

Поэтому пациенты с хроническими заболеваниями кожи должны не только грамотно лечиться, но и правильно ухаживать за кожей в период и обострения заболевания, и ремиссии. Нанесение на кожу кремов или эмульсий, содержащих эмульгенты — жирные или маслянистые вещества, которые делают кожу мягкой и нежной, способствуют задержке воды в роговом слое кожи или препятствуют трансэпидермальной потере воды из глубоких слоев кожи, тем самым устраняется сухость, шелушение и улучшается внешний вид кожи. Также от применения средств по уходу за кожей мы ожидаем: удлинение периодов ремиссии, уменьшение количества обострений, повышение эффективности терапии, сокращение продолжительности лечения, снижение потребности в средствах «активной терапии» — ТКС, благоприятного прогноза заболевания в целом.

Однако сильнейший эффект от действия кремов по уходу за сухой и атопической кожей будут оказывать те, которые содержат липиды для восполнения недостающих липидов в эпидер-

мисе кожи. Примером такого препарата является крем «Локобейз Рипеа». Кроме гигроскопичных (глицерин) и гидрофобных (вазелин, жидкий парафин) пленкообразующих эмульгентов, этот крем содержит липиды, идентичные липидам кожи (холестерин, церамид III, свободные жирные кислоты: олеиновая и пальмитиновая), в физиологическом сочетании 1:1:1. Это обеспечивает быстрое восстановление эпидермального липидного барьера кожи, предупреждает его дальнейшее повреждение и обеспечивает длительное действие. Крем «Локобейз Рипеа» можно применять в период как ремиссии, так и обострения дерматоза для ускорения репарации и регресса патологического процесса.

Выводы

Таким образом, препараты «Локоид», «Пимафукорт», «Локобейз Рипеа» и «Локобейз Липокрем» дают возможность грамотной стратегии ведения больных хроническими дерматозами и хроническими алергодерматозами. Негаlegenизированный топический глюкокортикостероид препарата «Локоид», имея уникальный баланс эффективность/безопасность, быстрое начало действия, эффективность на уровне сильных фторированных стероидов, низкий риск развития местных и системных побочных эффектов (на уровне гидрокортизона), может применяться на участках кожи, способных к высокой абсорбции (лицо, складки), длительное время, разрешен к применению у детей с 3 мес. Уникальность основы этого препарата создает ему приоритет перед другими аналогичными по силе ТКС. Разнообразные лекарственные формы: мазь, крем, «Липокрем», «Крело» позволяют применять «Локоид» при многих заболеваниях кожи различного характера, локализации и активности патологического процесса. Вторичные осложнения, развивающиеся в течение алергодерматоза, элиминируются препаратом «Пимафукорт», который имеет широкий спектр действия. А кремы по уходу за кожей «Локобейз Рипеа» и «Локобейз Липокрем» защитят и восстановят сухую и чувствительную кожу пациентов в период как обострения дерматоза, так и ремиссии.

Список литературы

1. Абек Д., Бургдорф В., Кремер Х. Болезни кожи у детей: Пер. с англ.— М.: Мед. лит., 2007.— 160 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, алергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей.— 3-е изд., доп.— К.: ООО «Полиграф плюс», 2006.— 482 с.
3. Ивановский Л.Е. Энциклопедия восков / Пер. с нем., Т. 1.— Л., 1956.— 446 с.
4. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева.— М., 1999.— Т. 2.— 880 с.

5. Кожные и венерические болезни / Под ред. О.Л. Иванова.— М.: Шико, 2006.— 216 с.
6. Корсунская И.М., Лукашова Н.А., Невозинская З.А., Агафонова Е.Е. Результаты исследования эффективности негалогенезированных кортикостероидов в терапии хронической экземы // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 4.— С. 101—105.
7. Кутасевич Я.Ф. Принципы лечения атопического дерматита // Кліні. імунол., алергол., інфектол.— 2008.— № 3/1.— С. 37—45.
8. Кочергин Н.Г., Петрунин Д.Д. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии. Обзор литературы // Клин. дерматол. и венерол.— 2012.— № 1.— С. 33—46.
9. Мурзіна Е.О. Обґрунтування шляхів корекції аутофлори шкіри дітей, хворих на атопічний дерматит: Дис. ...к. мед. н.— К., 2002.— 159 с.
10. Нобл У.К. Микробиология кожи человека.— М.: Медицина, 1986.— 498 с.
11. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / Под ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисинной.— М.: Литтерра, 2005.— 882 с.
12. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / Под ред. Н.Г. Короткого.— Тверь: Губернская медицина, 2001.— 528 с.
13. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России.— М.: АстраФармСервис, 2009.— 1760 с.
14. Эрнандес Е.И., Марголина А.А., Петрухина А.О. Липидный барьер кожи и косметические средства.— М.: Косметика и медицина, 2005.— 340 с.
15. M. Gloor. et al. Do urea — ammonium lactate combinations achieve better skin protection and hydration than either component alone? // Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.— 2002.— 15.— P. 35—43.
16. Cosmetic Dermatology. Products and procedures / Ed. by Z.D. Draelos.— Chichester: Blackwell Publishing Ltd, 2010.— 532 p.
17. Gunstone F.D. Fatty acids and lipid chemistry.— London: Blackie Academic and Professional, 1996.— 252 p.
18. Mulder D., Bekker J., Kuligowski M.E. Expert report on the clinical documentation of Locoid Lipocream.— Yamanouchi Europe B.V., 2003.— 37 с.
19. Miller J.A., Munro D.D. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use // Drugs.— 1980.— 19.— P. 119—134.

Е.О. Мурзіна

Стратегія і тактика дерматовенеролога під час вибору засобів зовнішньої терапії

Основні препарати для зовнішнього лікування хронічних алергодерматозів — топічні глюкокортикостероїди. Лікар повинен обґрунтовано вибирати препарати для лікування з великого арсеналу засобів. Пацієнти з хронічними захворюваннями шкіри повинні не лише успішно лікуватися, але і правильно доглядати за шкірою як під час загострення захворювання, а і в період ремісії.

E.A. Murzina

Strategy and tactics of dermatovenereologists in choosing method of the topical treatment

Glucocorticoids are main remedies for the topical treatment of allergic skin diseases. Doctor should choose treatment from many different remedies. Patients with a chronic skin diseases despite treatment should know correct ways of skin care as well in the acute disease conditions as in the remission. □

Безопасность и эффективность дезлоратадина у 9246 больных с хронической идиопатической крапивницей в клинической практике*

Хроническая идиопатическая крапивница (ХИК) является серьезной медицинской проблемой, ее заболеваемость в общей популяции составляет 0,5–3,0 % [4, 6, 15]. Кроме непосредственных симптомов заболевания, у пациентов с обострением ХИК ухудшается сон и нарушается повседневная активность, доказано снижается качество жизни [10, 13].

Неседативные антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов — это препараты первой линии в лечении ХИК [17]. Дезлоратадин — мощный селективный неседативный антагонист H₁-гистаминовых рецепторов, который в ряде плацебоконтролируемых рандомизированных многоцентровых исследований показал значительную клиническую эффективность у больных ХИК [8, 9, 11]. Эффект препарата проявлялся уже в первый день после начала лечения и сохранялся в течение 6 нед. Параллельно уменьшались нарушения сна и повседневной активности, связанных с ХИК. Терапия дезлоратадином значительно улучшает и качество жизни пациентов, что недавно было показано с помощью двух валидированных дерматологических опросников [5].

Постмаркетинговые исследования лекарственных средств имеют важное значение, так как они и позволяют подтвердить безопасность препаратов, а также оценить эффективность лекарств в обычной клинической практике в более неоднородной выборке пациентов по сравнению с таковой в регистрационных исследованиях. Настоящее исследование является самым крупным на сегодняшний день — в нем приняли участие 9246 пациентов, проводили 965 дерматологов, аллергологов и врачей общей практики. В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 12 лет, у которых была ХИК без противопоказаний к лечению дезлоратадином**.

Во время исследования регистрировали длительность, активность ХИК и предыдущий прием антигистаминных препаратов по поводу ХИК (лоратадин, цетиризин, фексофенадин или другие), оценивали различные критерии эффективности и безопасность антигистаминной терапии. Дополнительно проводили анализ в подгруппах больных, которые до исследования получали лечение только одним антигистаминным препаратом — определяли быстроту наступления эффекта по терапии дезлоратадином в сравнении с другими антигистаминными средствами. Оценивали также эффективность предыдущей терапии другим антигистаминным препаратом.

В исследовании приняли участие 9246 пациентов с ХИК (62,5 % женщин). Средний возраст составил 43,2 года, сопутствующие заболевания, диагностированные в среднем за 10,6 лет до исследования, имели 24,7 % больных. Чаще всего встречались атопическая экзема (n = 343), артериальная гипертензия (n = 240), аллергический ринит/пыльцевая аллергия (n = 238), сахарный диабет (n = 151) и астма (n = 87). 1389 больных получали сопутствующую терапию.

Средняя длительность ХИК составила 24,9 мес, и в 53,6 % случаев по поводу ХИК уже проводилась терапия антигистаминными препаратами, в том числе цетиризином, лоратадином, фексофенадином или другими (32,7; 28,0; 15,8 и 30,7 % больных соответственно). В целом эффективность предыдущей антигистаминной терапии была расценена как хорошая менее чем у трети пациентов (29,2 %) и средняя — у 52,7 %.

Средняя продолжительность терапии дезлоратадином составила 40,4 дня. Врачи оценили приверженность к лечению как прекрасную в 72,2 % случаев (низкой она была только в 0,6 % случаев). По результатам исследования установлено, что лечение дезлоратадином привело к зна-

* Реферат статьи: M. Augustin, S. Ehrle. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2009.— 23.— P. 292—299.

** В данном исследовании применялся «Эриус®» (Schering-Plough, США), по данным C. Bachert, M. Maurer // Clin. Drug. Investig.— 2010.— 30 (2).— P. 111.

чительному уменьшению зуда, индексов количества волдырей и размера самого крупного волдыря ($p < 0,0001$). Так, до начала лечения большинство пациентов (79,1 %) беспокоил умеренный или выраженный зуд, а в конце лечения у 86,1 % больных зуд исчез или был легко выраженным (рис. 1), индекс количества волдырей улучшился у 79,2 % больных, не изменился у 19,5 %, увеличился у 1,3 %. Уменьшение размера самого крупного волдыря после лечения дезлоратадином отметили 71,9 % больных, у 26,8 % индекс не изменился, а у 1,3 % — увеличился.

Общая выраженность симптомов крапивницы значительно уменьшилась (по оценке врачей) после лечения дезлоратадином. Так, частота тяжелой ХИК уменьшилась с 19,6 до 2,3 %, умеренной — с 54,4 до 11,3 %. Доля пациентов, у которых симптомов не было, увеличилась с 1,5 до 43,2 %. Выявленные изменения были статистически значимыми ($p < 0,0001$).

При оценке влияния на качество сна и повседневную активность выявили, что после лечения дезлоратадином доля пациентов без нарушения сна увеличилась с 19,8 % до 70,3 %, в целом индекс нарушения сна улучшился у 67,3 % больных и ухудшился только у 1,3 % ($p < 0,0001$).

Лечение дезлоратадином привело и к значительному уменьшению нарушения повседневной активности. В конце исследования оно исчезло у 67,2 % пациентов (14, % до начала исследования). Доля пациентов с умеренным нарушением повседневной активности снизилась с 37,4 до 6,8 %. Изменения индекса были статистически значимыми ($p < 0,0001$). Он улучшился у 71,0 % пациентов и ухудшился только у 1,3 %. В конце исследования врачи оценивали ответ на лечение дезлоратадином. В 42,7 % случаев отмечено полное купирование симптомов, а в 45,6 % — их значительное уменьшение. У остальных пациентов наблюдался умеренный эффект.

Общую эффективность и переносимость терапии оценивали и пациенты, и врачи, причем эффективность дезлоратадина — по отдельности. В целом 46,3 % пациентов и 46,9 % врачей расценили лечение как прекрасное, 37,3 и 35,2 % соответственно — как хорошее и только 4,4 и 6,1 % — как плохое.

Большинство пациентов и врачей (82,0 и 77,0 % соответственно) указали на прекрасную общую переносимость дезлоратадина. Только 0,4 % врачей и 0,7 % пациентов считали ее плохой.

С предыдущими антигистаминными препаратами дезлоратадин сравнивали 4457 больных, которые до исследования получали только один антигистаминный препарат (цетиризин, лоратадин, фексофенадин или другой). По мнению па-

циентов, эффективность этих препаратов была плохой в 14,9 % случаев, средней — в 52,3 %, хорошей — в 30,0 % и прекрасной — в 2,7 %. Результаты лечения в отдельных группах были в целом сходными.

По той же четырехбалльной шкале пациенты оценивали эффективность дезлоратадина выше, чем других антигистаминных средств: прекрасная — 41,2 %, хорошая — 37,6 %, средняя — 14,6 %, низкая — 6,6 % (рис. 2). Эффективность дезлоратадина у пациентов, которые ранее уже получали антигистаминные средства, была сопоставимой с таковой во всей выборке в целом.

При оценке быстроты начала действия препаратов определили, что в 60 % случаев эффект дезлоратадина проявлялся быстрее действия

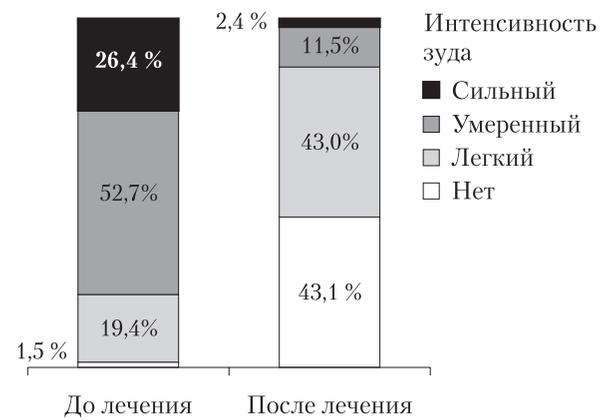


Рис. 1. Интенсивность зуда до и после лечения дезлоратадином

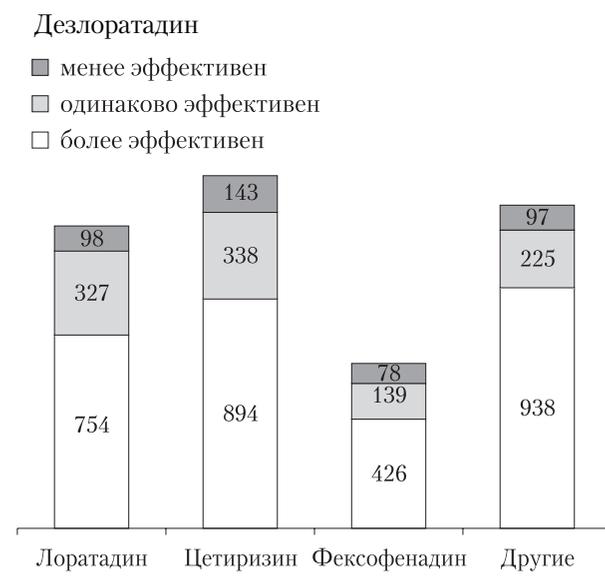


Рис. 2. Эффективность дезлоратадина по сравнению с ранее применяемыми препаратами (n = 9246)

других антигистаминных средств и в 5,7 % — медленнее.

Частота развития нежелательных явлений была низкой — 63 реакции у 43 (0,5 %) пациентов. Серьезных нежелательных эффектов или случаев беременности не было. Чаще всего встречались головная боль (0,13 %), утомляемость (0,11 %) и сухость во рту (0,06 %). Большинство нежелательных явлений были легкими (19 из 62) или умеренными (27 из 62). Частота утомляемости/сонливости, возможно связанных с лечением, составила всего 0,05 %. У 22 пациентов с нежелательными явлениями лечение дезлоратадином было прекращено, в том числе из-за утомляемости (n = 7), головной боли (n = 7), тошноты (n = 3), сухости во рту (n = 2) и головокружения (n = 2).

Таким образом, результаты исследования более чем у 9000 пациентов продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость дезлоратадина при ХИК. Частота нежелательных явлений была низкой. Большинство врачей и пациентов оценивали переносимость препарата как прекрасную или хорошую. Лечение дезлоратадином вызывало уменьшение симптомов ХИК, таких как зуд и размеры/количество волдырей. Частота ответа на лечение была высокой (по оценке пациентов и врачей). По мнению большинства пациентов, действие дезлоратадина начиналось быстрее других антигистаминных препаратов. Настоящее наиболее крупное на сегодняшний день постмаркетинговое исследование подтвердило эффективность и безопасность дезлоратадина.

Подготовлено информационным отделом редакции

MSD-PROMO-AER-169-02-12

Список литературы

- Bachert C., Virchow C.J., Plenker A. Desloratadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis: results of a large observational study // *Clin. Drug. Invest.*— 2002.— Vol. 22 (suppl. 2).— P. 43—52.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen Entwurfssfassung vom 9. Mai 2007.
- Di Lorenzo G., Pacor M.L., Mansueto P. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2004.— Vol. 114.— P. 619—625.
- Gaig P., Olona M., Munoz Lejarazu D. et al. Epidemiology of urticaria in Spain // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 214—220.
- Grob J.J., Auquier P., Dreyfus I., Ortonne J.P. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study // *J. Eur. Acad. Derm. Venerol.*— 2008.— Vol. 22.— P. 87—93.
- Kulthanan K., Jiamton S., Thumpimukvatana N., Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course // *J. Dermatol.*— 2007.— Vol. 34.— P. 294—301.
- Lachapelle J.M., Decroix J., Henrijean A. et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2006.— Vol. 20.— P. 288—292.
- Monroe E., Finn A., Patel P. et al.; Desloratadine Urticaria Study Group. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— Vol. 48.— P. 535—541.
- Ortonne J.P., Grob J.J., Auquier P., Dreyfus I. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2007.— Vol. 8.— P. 37—42.
- Ozkan M., Ozkan M., Ofiaz S.B. et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2007.— Vol. 99.— P. 29—33.
- Ring J., Hein R., Gauger A. et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 40.— P. 72—76.
- Rottem M., Elbirt D., Sthoeger Z.; Desloratadine Study Group. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria // *Harefuah.*— 2005.— Vol. 144.— P. 547—553.
- Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 154.— P. 294—298.
- Victor N., Windeler J., Hasford J. et al. Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen // *Informatik Biometrie Epidemiologie Med. Biologie.*— 1997.— Vol. 28.— P. 247—252.
- Vozquez Nava F., Almeida Arvizu V.M., Sonchez Nuncio H.R. et al. Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico // *Rev. Alerg. Mex.*— 2004.— Vol. 51.— P. 181—188 (in Spanish).
- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy.*— 2006.— Vol. 61.— P. 316—320.
- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy.*— 2006.— Vol. 61.— P. 321—331.
- Zuberbier T., Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy // *Acta Derm. Venereol.*— 2007.— Vol. 87.— P. 196—205.



Э.Ф. Баринов, Р.Ф. Айзятулов,
М.Э. Баринова, О.Н. Сулаева

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Функциональная морфология кожи: от основ гистологии к проблемам дерматологии

Ключевые слова

Морфология кожи, проблемное обучение.

В рамках статьи представлен первый результат работы двух кафедр — теоретической (гистологии, цитологии и эмбриологии) и клинической (дерматовенерологии) по разработке и созданию междисциплинарного модуля. При формировании «запроса» дерматологи руководствовались тем, что большинство заболеваний кожи сопровождаются развитием воспалительного процесса и нарушением клеточных механизмов регенерации, перестройкой сосудистого и лимфатического русла, изменением иннервационного аппарата, химического состава и структурной архитектоники матрикса. Обсуждение задач, поставленных перед гистологами, позволило очертить круг вопросов, которые, во-первых, подлежат наполнению современным фактическим материалом и, во-вторых, должны быть трансформированы в целевые виды деятельности студентов [1, 2].

Клеточные основы регенерации кожи — от тканевого состава к маркерам клеточных линий и морфогенетических процессов

Поскольку в основе большинства дерматологических заболеваний лежит нарушение процесса репарации, логичным представляется дополнение соответствующего раздела по гистологии современной информацией, касающейся механизмов физиологической и репаративной регенерации в различных тканях кожи [5]. Одной из наиболее уязвимых зон кожи при различных заболеваниях является эпидермо-дермальная граница. Так, нарушение межклеточных коопераций в этой области часто сопровождается заболе-

вания, связанные с гиперпролиферацией и нарушением кератинизации (псориаз, хронические раны, пузырьные дерматозы) [10]. Это побуждает перенести акцент при изучении данного вопроса на морфофункциональную связь между эпидермисом и сосочковым слоем дермы. Важно сформулировать целевые виды деятельности студентов, связанные с умением анализировать:

- 1) структуру, химический состав и функции базальной мембраны;
- 2) морфологию базальных кератиноцитов и их связь с базальной мембраной (БМ);
- 3) клеточные и гуморальные факторы дермы, влияющие на пролиферацию и дифференцировку эпидермиса, а также механическую связь с дермой;
- 4) дифференцировку кератиноцитов с учетом используемых маркеров.

Во-первых, важно уяснить, что химические компоненты БМ и интегриновые рецепторы кератиноцитов участвуют в регуляции пролиферации и миграции клеток эпидермиса, а паракринные факторы лейкоцитов (например, лейкотриены, цитокины и протеазы) модулируют состояние эпидермо-дермальной границы [9].

Во-вторых, восстановление эпидермиса непосредственно связано с делением клеток преимущественно базального слоя. В физиологических условиях усиление пролиферации клеток сопровождается ускорением их миграции вдоль БМ, что обеспечивает равномерное распределение кератиноцитов вдоль всего пласта эпидермиса. Стимулятором этих процессов является

семейство тирозинкиназ, ассоциированных с интегринами и рецепторами к факторам роста, включая эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF α) и инсулиноподобный фактор роста (IGF) [4]. Снижение экспрессии интегринов и связанных с ними киназ сопровождается нарушением механизмов эпителизации ран или эффектом акантоза при псориазе и других дерматозах. При этом важно подчеркнуть, что эпидермальные стволовые клетки расположены не только в базальном слое эпидермиса, но и в перешейке волосяного фолликула [7]. В связи с этим на практическом занятии целесообразно рассмотреть вопросы, касающиеся роли волосяных фолликулов в поддержании структурного гомеостаза кожи:

1) пилосебацеозная (волосо-сальная) единица как мишень действия гормонов и «ворот» проникновения инфекции;

2) части волосяного фолликула, их структуры и функциональное значение, циклические изменения;

3) локализация и маркеры истинных эпидермальных стволовых клеток;

4) циклические изменения волосяных фолликулов, сопровождающиеся ремоделированием перифолликулярной сети сосудов и нервов, а также дермы в целом;

5) участие волосяного фолликула в репаративной регенерации кожи.

В-третьих, с клинической точки зрения, важными являются механизмы кератинизации в эпидермисе, которые следует рассматривать не только на ультраструктурном уровне организации клетки, но и с учетом смены экспрессии цитокератинов в клетках разных слоев эпидермиса. Изменение экспрессии цитокератинов выявлено при гиперпролиферативных заболеваниях кожи, неопластическом процессе, ихтиозе и ряде системных заболеваний. В физиологических условиях кератиноциты базального слоя экспрессируют цитокератины 5 и 14, а эпидермальные стволовые клетки являются носителями цитокератина 15. Кератиноциты промежуточной стадии дифференцировки в шиповатом слое экспрессируют 4-й и 13-й типы цитокератинов [4, 9]. В блестящем и роговом слоях присутствуют цитокератины 1 и 10, а в наружном эпителиальном влагалище волосяного фолликула — типы 6 и 8 [6]. Анализ цитокератинов не только позволяет судить об изменении дифференцировки кератиноцитов, но и интерпретировать степень нарушения барьерных свойств эпидермиса, а также причинно-следственные связи в нарушении регуляции процесса. Зачастую

этот феномен ассоциирован с нарушением кинетики кератиноцитов, для анализа которой студенты должны уметь оценивать такие процессы, как пролиферация, миграция, дифференцировка и апоптоз клеток (рассматриваемые в разделе «Цитология»).

Дополнительное включение в программу обучения информации о маркерах адгезии, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток эпидермиса здорового человека позволит не только конкретизировать критерии этих морфогенетических процессов в норме, но и трактовать кинетику клеточных популяций при различных заболеваниях (таблица). На сегодняшний день оценка экспрессии Ki-67, циклинов и циклинзависимых киназ, отражающих статус клеточного цикла, а также регуляторов апоптоза — p53, Fas и комплекса bcl-2/bax широко используется в дерматологической и онкологической практике для интерпретации механизмов гиперпластических процессов, акантолиза, неоплазий, дизрегуляторного синдрома. Использование маркера CD1 α позволяет оценить участие клеток Лангерганса в нарушении процессов пролиферации и кинетики кератиноцитов.

При изучении гистофизиологии дермы важно не только обсудить тканевый состав ее разных слоев, но и уметь проанализировать:

1) дифференциальную организацию линии фибробластов, уточнив источники формирования и роль миофибробластов в репаративном процессе;

2) морфологические признаки активности макрофагов (гистиоцитов), наличие дендритных антигенпрезентирующих клеток соединительной ткани;

3) функциональную морфологию тучных клеток в физиологических условиях; их участие в иммуногенезе и развитии аллергических реакций.

Также важно подчеркнуть трофическую и пластическую функцию гиподермы, являющуюся зачастую зоной хоминга и/или формирования прогениторов развития микрососудов и миофибробластов, обеспечивающих или стимулирующих репарацию дермы [5]. Клинически обоснованным представляется изучение следующих вопросов:

1) гистогенез белой жировой ткани; регуляция дифференцировки адипоцитов под влиянием гормонов (гормон роста, тиреоидные гормоны, инсулиноподобный фактор роста-1);

2) механизмы липогенеза и липолиза (нейральная и гуморальная регуляция);

3) структурно-функциональные особенности жировой ткани при ожирении и голодании;

4) эндокринные функции жировой ткани.

Таблица. Иммуноцитохимические маркеры, используемые для анализа структурно-функционального состояния кожи

Маркер	В каком слое эпидермиса локализуется	Клетки или структуры, в которых выявляется маркер	Информативность маркера
Десмоплакин	Базальный	Кератиноциты	Прикрепление клеток к базальной мембране (полудесмосомы)
Интегриновые рецепторы	Базальный	Кератиноциты	Адгезия и миграция клеток
Ламинин, фибронектин	Базальный	Базальная мембрана	Лиганды и организаторы БМ
Ki-67	Базальный, шиповатый	Кератиноциты	Пролиферация
Рецепторы к фактору роста эпидермиса (EGF)	Базальный, шиповатый	Кератиноциты	Модуляция пролиферации и миграции клеток
Рецепторы к фактору роста кератиноцитов (KGF)			
Трансформирующий фактор роста	Базальный, шиповатый, дерма	Кератиноциты	Контроль формирования грануляционной ткани при репарации
CD1α	Базальный, шиповатый	Клетки Лангерганса	Наличие антигенпрезентирующих клеток
p 53	Базальный	Кератиноциты	Контроль клеточного цикла, репарация ДНК или запуск программы апоптоза
Цитокератины 5, 14	Базальный	Кератиноциты	Дифференцировка кератиноцитов — программа кератинизации
Цитокератины 4, 13	Шиповатый		
Цитокератины 1, 10	Зернистый		
Цитокератины 6, 8	Волосной фолликул	Наружное волосное влагалище	Детерминация развития волосных фолликулов
Инволюкрин, лорикрин, кератолинин	Зернистый, роговой	Кератиноциты	Уплотнение плазмолеммы
Филлагрин	Зернистый		Агрегация кератиновых филаментов
Тирозиназа, ДОФА-оксидаза	Базальный	Меланоциты	Меланогенез — процесс образования меланосом
Вещество P, хромогранин A, бомбезин, вазо-интестинальный полипептид, энкефалин	Базальный	Клетки Меркеля	Паракринная регуляция пролиферации и дифференцировки в эпидермисе

Нейротрофические элементы кожи (система кровоснабжения и иннервации)

Классические учебники по гистологии содержат достаточно полную информацию о топографии и строении сосудов кожи, однако отсутствие прикладных аспектов в этом контексте приводит к тому, что на старших курсах обучения информация остается невостребованной. Подтверждением может быть большой процент ошибок при решении тестовых заданий или составлении схем патогенеза заболеваний, связанных с: трактовкой реактивных изменений сосудистого русла кожи; анализом механизмов регуляции кровотока в артериальных и венозных сосудах поверхностного и глубокого слоев; верификацией нарушения кровоснабжения производных кожи и других, сенсорных и авто-

номных нейропатий, сопровождающих развитие многих системных заболеваний, включая сахарный диабет и синдром диабетической стопы.

Применительно к трофике различных структур кожи, развитию воспаления и реализации иммунных реакций предлагается сформировать у студентов представление о трехуровневой системе сосудистого русла:

- 1) гиподермальное сплетение, ветвления которого формируют систему микроциркуляции в белой жировой ткани и обеспечивают трофику концевых отделов апокриновых потовых желез;
- 2) глубокое дермальное сплетение, ветви которого формируют перигландулярное и перифолликулярное кровоснабжение (обеспечивая микроциркуляцию желез и корня волоса);

3) поверхностное дермальное сплетение (подсосочковое сплетение), микрососуды которого обеспечивают трофику эпидермиса.

Такой подход к анализу васкуляризации дермы не только закладывает основу знаний об участии сосудов микроциркуляторного русла в патогенезе заболеваний, но и позволяет конкретизировать альтерацию структур кожи при повреждениях разной глубины.

Не менее важным, но, как правило, подлежащим изучению в рамках самостоятельной работы студентов, является вопрос о вазорегуляции. Хотя знание этого учебного материала позволяет врачу прогнозировать индивидуальные особенности заживления ран кожи, интерпретировать возможности терморегуляции и депонирующей функции кожи, трактовать структурные детерминанты дерматоглифики пациента, обосновывать медикаментозную коррекцию заболеваний, связанных с ангиопатиями разного генеза. Важно в рамках практического занятия рассмотреть нейтральный и локальный (тканевой) компоненты контроля сосудистого тонуса, конкретизировать нейромедиаторы, гормоны и биологически активные вещества тучных клеток, которые участвуют в регуляции кровоснабжения глубоких и поверхностных слоев кожи [8].

Изучение нервного аппарата кожи в рамках гистологии традиционно проводится в плане обсуждения сенсорных структур — чувствительных нервных окончаний, их гистофизиологии и локализации. Дополнение целевых видов деятельности вопросами, раскрывающими суть нейротрофических эффектов и строение эфферентного звена иннервационного аппарата кожи, должно приблизить студентов к пониманию внешних проявлений заболеваний внутренних органов, сути рефлексотерапии, роли нервного аппарата в поддержании структурного гомеостаза кожи в норме и патологии. Важным представляется акцент на особенностях автономной регуляции кожи нервами преимущественно симпатического отдела нервной системы. Их эфферентные нервные окончания, расположенные на сосудах, мышце, поднимающей волос, и железах, выделяют в качестве ведущего нейромедиатора ацетилхолин, а также ряд нейропептидов (КГРП, ВИП, галанин), участвующих в анафилактических реакциях, реализации репаративных процессов.

Химический состав и принципы ремоделирования межклеточного вещества дермы

Анализ «выживаемости» знаний студентов по гистофизиологии кожи выявил еще одну проб-

лему — убежденность, что дерма является стабильной, во многом «консервативной» тканью кожи. На самом деле дерма является одной из наиболее пластичных тканей нашего организма, причем перестройка дермы происходит не только под действием внешних факторов и при развитии воспалительного процесса, но также в результате действия существующих саногенетических механизмов ремоделирования. По сути, ремоделирование определяется балансом двух противоположных процессов — образования и разрушения компонентов межклеточного вещества. Практический интерес к изучению этого вопроса диктует необходимость предметного рассмотрения гликозаминогликанов и протеогликанов, определяющих гидрофильность и тургор кожи; различных вариантов эластических волокон, их распределение в дерме и в разных участках тела. Целесообразно наполнить новыми фактами раздел, касающийся специализации фибробластов сосочкового и сетчатого слоев, а также дермального сосочка и фиброзного влагалища волосяного фолликула (спектр синтезируемых компонентов межклеточного матрикса и секретируемых факторов роста). Эти факты являются основополагающими при выращивании культуры фибробластов с целью оптимизации репаративного процесса в дерме, а также стимуляции ремоделирования кожи при использовании новых косметологических технологий [3, 4].

Особый акцент должен быть сделан на обсуждении механизмов продукции и разрушения коллагеновых волокон, поскольку изменение баланса этих процессов лежит в основе развития склеродермии, формирования шрамов и рубцов кожи. Умения студентов должны распространяться на анализ функциональной активности фибробластов, а также на обоснование необходимости исследования и использования основных стимуляторов и ингибиторов фиброгенеза (трансформирующего фактора роста — TGF β , фактора роста соединительной ткани и фактора роста фибробластов — CTGF). Клинически значимой является информация о роли протеиназ (в частности, матриксных металлопротеиназ), выделяемых резидентными клетками дермы и лейкоцитами при разрушении разных компонентов матрикса [9]. Сегодня в клинко-лабораторной практике изменение уровня факторов роста, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов используют для диагностики течения раневого процесса и развития рубцов, оценки эффективности проводимой терапии и разработки новых методов лечения заболеваний кожи.

Выводы

Предлагаемый подход направлен на формирование конкретного клинического заказа кафедрам, отвечающим за теоретическую подготовку студентов. Его выполнение на теоретической кафедре не только обеспечивает клиническую мотивацию, но и очерчивает круг вопросов, востребо-

ванных клиницистами. Это отнюдь не означает, что «невостребованные вопросы» должны быть безоговорочно исключены из рабочих программ, поскольку они зачастую поддерживают интеграцию фундаментальных дисциплин в вузе и закладывают теоретический (образовательный) базис молодого специалиста.

Список литературы

1. Баринов Э.Ф., Николенко О.И., Сулаева О.Н. Кредитно-модульная технология в преподавании гистологии // Архив клинической и экспериментальной медицины.— 2005.— Т. 14, № 1.— С. 88—93.
2. Барінов Е.Ф., Ніколенко О.Г., Сулаєва О.М., Терещук Б.П. Концептуальний підхід у викладанні гістології — основа формування клінічного мислення. Інтеграція української медичної освіти з європейським і американським освітнім простором: Мат. навч.-наук. конф.— Тернопіль, 2005.— С. 36—37.
3. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Горелова М.В. Возрастные изменения эпидермиса кожи волосистой части головы у мужчин // Морфология.— 2011.— № 1.— С. 74—80.
4. Смирнова И., Кветной И. Молекулярные методы исследования в дерматокосметологии // Эстет. медицина.— 2005.— № 3.— С. 258—265.
5. Федоров Д.Н. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно не заживающих ранах // Арх. патол.— 2002.— № 1.— С. 8—11.
6. Alibardi L. Immunocytochemical and autoradiographic studies on the process of keratinization in avian epidermis suggests absence of keratohyalin // J. Morphol.— 2004.— Vol. 259, N 2.— P. 238—253.
7. Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface // J. Cell. Biol.— 2008.— Vol. 180, N 2.— P. 273—284.
8. Hsieh S.T., Chiang H.Y., Ko M.H. Skin innervation and its effects on the epidermis // J. Biomed. Sci.— 2007.— Vol. 4, N 5.— P. 264—268.
9. Manderson P. F. A., Hillenius W. J., Hiller U. Towards a comprehensive model of feather regeneration // J. Morphol.— 2009.— Vol. 264 (2) — P. 256—262.
10. Sandt J. J. M., Teunis A., Rutten L. Epidermal cell proliferation and terminal differentiation in skin organ culture after topical exposure to sodium dodecyl sulphate // Cellular and developmental biology.— 2010.— Vol. 31, N 10.— P. 761—766.

Е.Ф. Барінов, Р.Ф. Айзятұлов, М.Е. Барінова, О.М. Сулаєва

Функціональна морфологія шкіри: від основ гістології до проблем дерматології

Автори статті вперше за даними морфофункціональних структур шкіри й імуноцитохімічних маркерів, що вивчають студенти на кафедрах гістології та дерматології, створили міждисциплінарний модуль. Навчальна розробка дає змогу вивчати участь волосяних фолікулів у репаративній регенерації шкіри, а також за допомогою цитохімічних маркерів аналізувати структурно-функціональний стан шкіри.

E.F. Barinov, R.F. Aizyatulov, M.E. Barinova, O.N. Sulayeva

Functional morphology of the skin: from the basic histology to dermatological problems

Interdisciplinary module was firstly developed by authors of the article taking into account morphological and functional structure of the skin and immunocytochemical markers that students study in dermatological and histological departments. Instructional design helps to study involvement of hair follicles in the reparative skin regeneration and to analyze structural-functional state of the skin with a help of cytochemical markers.



Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова

ГУ «Институт дерматологии и венерологии
НАМН Украины», Харьков

Рациональный выбор топического стероида

Ключевые слова

Дерматозы, лечение, топические стероиды, «Элозон».

В течение многих лет топические стероиды остаются ведущим методом патогенетического лечения значительной части дерматозов (аллергодерматозы, псориаз, красный плоский лишай и др.) [7]. В связи с этим постоянно предпринимаются усилия по повышению терапевтической эффективности лечения с применением топических стероидов. При этом предлагаются разнообразные методики и режимы их применения: ступенчатое, прерывистое лечение, чередование топических стероидов и препаратов, не содержащих их, «штриховой» метод нанесения и др. Однако главным является, конечно, совершенствование самих препаратов: выбор наиболее эффективных и безопасных действующих веществ, создание оптимальной основы (предпочтительна «линейка» препаратов с различным уровнем гидрофильности и гидрофобности), разработка комбинированных препаратов, содержащих наряду с глюкокортикоидами антисептики, антибиотики, антимикотики и др. [1–3, 6, 9].

При выборе лекарственного препарата, в том числе топического стероида, учитывается его эффективность, безопасность, экономическая целесообразность. Эффективность препарата зависит от активности действующего вещества и адекватного выбора лекарственной формы. Выбор же лекарственной формы обуславливается выраженностью клинических проявлений (остротой процесса) и планируемой глубиной пенетрации лекарственного средства. Безопасность препарата определяется возможными побочными явлениями: их частотой, выраженностью, тяжестью и др. При этом побочные эффекты топических стероидов бывают системные и местные. Возможность развития системных побочных эффектов определяется биодоступностью действующего вещества, методикой применения препа-

рата (экспозиция, количество аппликаций, площадь нанесения, лекарственная форма, наличие или отсутствие окклюзионных повязок и др.), внешними факторами (температура окружающей среды, применение УФО), физиологическими особенностями пациента (степенью вазоконстрикции, исходным состоянием кожи, в том числе выраженностью воспалительного процесса, наличием эритродермии) [4].

Что касается активности действующего вещества, то наиболее часто используют препараты сильного действия, при этом чрезвычайно важным показателем является соотношение эффективности и безопасности. По данным исследования этого показателя оптимальными признаны мометазона фураат, гидрокортизона оксипропионат, метилпреднизолона ацепонат и флутиказон [8]. Различают также внегеномный путь реализации противовоспалительной активности топического стероида (трансактивация), осуществляемый путем связывания с ДНК и активацией синтеза противовоспалительных белков, и внегеномный — осуществляемый взаимодействием с факторами транскрипции и снижением синтеза провоспалительных белков. Последний является предпочтительным в связи с меньшей вероятностью развития побочных эффектов. При этом установлено, что мометазона фураат был наиболее активным по отношению к ингибированию синтеза провоспалительных цитокинов [9].

В связи с тем, что мометазона фураат обладает минимальным системным всасыванием, преимущественно внегеномным механизмом действия, минимальным атрофогенным эффектом, оптимальным соотношением эффективности и безопасности, наше внимание привлек как оригинальный препарат, так и его генерики.

Цель исследования — изучение терапевтической эффективности и переносимости препарата «Элозон» в лечении экземы.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 53 больных истинной экземой (25 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 18 до 68 лет. У большинства больных (33 пациента) давность заболевания составляла от 8 мес до 3 лет, у 14 — от 3 до 5 лет, у 6 — свыше 5 лет, в том числе у одного — 18 лет, у одного — свыше 30 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на зуд, жжение, боль разной степени выраженности.

Клиническая картина: патологический кожный процесс чаще носил диссеминированный характер, отмечалась симметричность локализации очагов поражения, как правило, на верхних и нижних конечностях, лице, реже туловище. Больные указывали на частые рецидивы. Основные клинические проявления заболевания — гиперемия, отек, везикуляция, мокнутие, папулы, эрозии, корочки, чешуйки, шелушение. В области очагов поражения обнаруживалось большое количество везикулезных элементов, чаще сливающихся, с серозным содержимым. После вскрытия везикул отмечались «серозные колодцы». По периферии очагов наблюдались единично расположенные узелковые высыпания и везикулы. Характерный полиморфизм высыпаний. При локализации поражения на кистях и стопах (дисгидротическая экзема) у больных выраженный отек, обильная везикулезная сыпь, множество эрозий, выраженное мокнутие.

При обследовании пациентов выявлены сопутствующие патологии (табл. 1).

Пациентам назначали крем «Элозон» 1 раз/сут, который наносили на пораженные участки кожи равномерно тонким слоем. Препарат применяли без окклюзивных повязок. Курс лечения — 14 дней. В качестве сопутствующей терапии пациенты получали следующие препараты.

Таблица 1. Характеристика сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Количество
Гипертоническая болезнь	6
Сахарный диабет 2 типа	2
Заболевания пищеварительного канала	21
Нейроциркуляторная дистония	2

- Антигистаминные препараты: «Тавегил» (по 1 таблетке 2 раза в сутки; 2 мл в сутки внутримышечно), «Фенкарол» (по 1 таблетке 2 раза в сутки), «Супрастин» (по 1 таблетке 2 раза в сутки и/или по 1 мл внутримышечно), «Эриус» (по 1 таблетке в сутки) в течение 10–15 дней.

- Гипосенсибилизирующие средства: 10 % хлористый кальций (10 мл внутривенно № 10), 10 % кальция глюконат (10 мл внутримышечно № 10), 30 % натрия тиосульфат (10–20 мл внутривенно № 10).

- Витаминные препараты: витамин А, кальция пантотенат.

- Ферментные препараты: «Фестал», «Энзистал», «Панзинорм форте» (по 1 таблетке 3 раза в сутки во время еды).

- Сорбенты («Атоксил» внутрь по 1 столовой ложке 2 раза в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды в течение 5–10 дней).

- Седативные препараты: экстракт валерианы, «Ново-Пассит», «Глицин».

В случаях выраженного мокнутия назначали 1 % борную примочку перед применением «Элозона».

В ходе исследования другие кортикостероидные препараты как системного, так и наружного действия не использовали.

Для оценки терапевтической эффективности исследуемого препарата пациентам проводили обследование с применением следующих методов.

Клиническое обследование:

- измерение АД, ЧСС;
- описание локализации очагов поражения;
- характеристика элементов сыпи: отек, эритема; папулы, везикулы, мокнутие, эрозии, пустулы, корочки, чешуйки, шелушение.

Регистрация субъективных жалоб:

- зуд в очаге поражения;
- боль в очаге поражения;
- жжение в очаге поражения.

Степень выраженности элементов сыпи и субъективных жалоб для каждого признака учитывали по следующей шкале:

- 0 — нет признака;
- 1 — слабая степень выраженности;
- 2 — умеренная степень выраженности;
- 3 — значительная степень выраженности.

Лабораторные исследования:

- клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ);
- клинический анализ мочи (рН, удельный вес, белок, глюкоза, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры);
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, глюкоза).

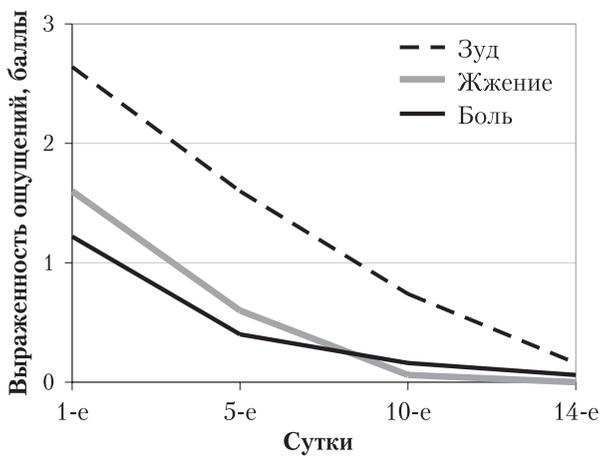


Рис. 1. Динамика разрешения субъективных ощущений в процессе саногенеза

При оценке показателей общего анализа крови мы придерживались общепринятых данных, приведенных в руководствах по гематологии и лабораторным исследованиям (в системе СИ) [10].

Эффективность исследуемого препарата оценивали по следующей шкале.

• *Высокая эффективность*

Достижение клинической ремиссии заболевания к окончанию курса лечения (полное разрешение высыпаний к окончанию курса лечения); уменьшение объективных и субъективных показателей более чем на 75 % по сравнению с исходным; возможно уменьшение площади поражения.

• *Умеренная эффективность*

Положительная динамика клинических проявлений экземы: значительное (на 50–75 %) разрешение кожных высыпаний и уменьшение субъективных жалоб на 50–75 % к окончанию курса лечения; возможно уменьшение площади поражения.

• *Нет эффекта*

Отсутствие положительной динамики заболевания: уменьшение клинических проявлений заболевания и субъективных жалоб пациента менее чем на 50 % или ухудшение объективных и субъективных признаков.

Результаты и обсуждение

Динамика изменения субъективных критериев у больных представлена на рис. 1. К моменту окончания лечения выраженность субъективных ощущений достоверно отличалась от уровня начала лечения.

Динамика разрешения клинических проявлений (отек, эритема, папулы, везикулы, мокнутие, эрозии, пустулы, корочки, шелушение) представлены в табл. 2. Степень выраженности объективных критериев на 5-й и особенно на 10-й дни лечения демонстрируют активное разрешение патологического процесса. После лечения отмечается достоверное отличие по сравнению с 1-м днем лечения практически всех показателей признаков остаточных явлений (корочки, шелушение).

Таким образом, уже к 5-му дню терапии пациенты отмечали значительное снижение субъективных жалоб, а также значительное снижение отечности, уменьшение гиперемии в очагах поражения и везикулезных, папулезных элементов. На 10-й день практически исчезало чувство жжения, болезненности, и лишь некоторые пациенты предъявляли жалобы на значительный зуд. К окончанию курса лечения только у отдельных пациентов сохранялся незначительный зуд и указанные выше остаточные явления.

Высокая терапевтическая эффективность наблюдалась у 90,6 % пациентов. Больных без положительной динамики заболевания или с ухудшением состояния в процессе саногенеза мы не наблюдали (рис. 2).

Таблица 2. Динамика разрешения объективных показателей в процессе лечения

Критерий	1-й день	5-й день	10-й день	14-й день
Отек	2,36 ± 0,09	1,22 ± 0,11	0,58 ± 0,07	0,08 ± 0,04
Эритема	2,72 ± 0,06	1,72 ± 0,08	1,02 ± 0,09	0,64 ± 0,07
Папулы	1,26 ± 0,15	0,82 ± 0,10	0,32 ± 0,07	0,04 ± 0,03
Везикулы	2,14 ± 0,13	0,90 ± 0,11	0,34 ± 0,07	0,04 ± 0,03
Мокнутие	1,32 ± 0,12	0,54 ± 0,08	0,12 ± 0,05	0
Эрозии	1,04 ± 0,15	0,62 ± 0,09	0,40 ± 0,07	0,04 ± 0,03
Пустулы	0,06 ± 0,03	0	0	0
Корочки	0,92 ± 0,11	1,06 ± 0,11	0,76 ± 0,12	0,34 ± 0,07
Шелушение	1,38 ± 0,15	0,96 ± 0,11	0,60 ± 0,10	0,26 ± 0,06

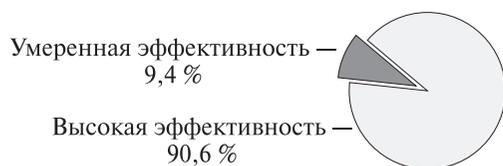


Рис. 2. **Терапевтична ефективність препарату «Елозон»**

Переносимість препарату оцінювали в течение всего периода лечения на основании субъективных показателей и объективных данных, полученных в процессе лечения, а также динамики лабораторных показателей.

Ни один больной в процессе лечения не отмечал ухудшения общего состояния. Ни у кого

из всех пациентов при применении препарата не было аллергических и местных раздражающих реакций. Таким образом, переносимость препарата можно оценить как хорошую.

Выводы

Крем «Елозон» является высокоэффективным средством наружного лечения больных экземой, что доказано в ходе исследования.

Крем «Елозон» хорошо переносится, не вызывает аллергизирующих и местных раздражающих реакций кожи. Препарат хорошо сохраняется, удобен в применении, равномерно распределяется на коже и хорошо впитывается, не имеет неприятного запаха, не пачкает белье, хорошо смывается водой.

Список литературы

1. Болотная Л.А. «Элоком С» и «Элоком» — препараты этапной топической терапии при хронических дерматозах // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 4 (31).— С. 41—43.
2. Калюжная Л.Д. Преодоление бактериального и грибкового осложнения при атопическом дерматите // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 3 (26).— С. 11—14.
3. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении алергодерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1 (24).— С. 31—34.
4. Кутасевич Я.Ф. Современные возможности совершенствования наружного лечения дерматологических больных // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 4 (27).— С. 7—10.
5. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике.— М.: Медицина, 1987.— 437 с.
6. Проценко Т.В. Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 2 (33).— С. 31—34.
7. Степаненко В.І., Короленко В.В., Иванов С.В. Застосування топичного стероїду — препарату «Мометазон» у лікуванні хворих на алергодерматози // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 14—16.
8. Barton V.E., Jakway J.P., Smith S.R. et al. Cytokine inhibition by a novel steroid mometasone furoate // Immunopharmacol. Immunotoxicol.— 1991.— Vol. 13, N 3.— P. 251—261.
9. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis).— 2011.— 76 p.
10. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden — Therapeutischer Index // AWMF-Leitlinien-Register N 013/034.— 2009.— 10 p.

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Маштакова

Раціональний вибір топичного стероїду

Вивчено терапевтичну ефективність препарату «Елозон» у лікуванні екзemi. Крем «Елозон» добре переноситься, не викликає алергії та місцевих подразливих реакцій шкіри. Препарат добре зберігається, зручний у застосуванні, рівномірно розподіляється на шкірі і добре вбирається.

Ya.F. Kytasevich, I.A. Mashtakova

Rational choice of the topical steroid

The therapeutic activity of *Elozon* in the treatment of eczema studied. *Elozon* cream has good tolerance and has no allergic reaction. This medicine is easy in use, spreading evenly and has good absorption. □



О.Є. Федоренко

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Клінічний досвід терапії псоріазу

Ключові слова

Псоріаз, ускладнені форми, лікувальна тактика.

Псоріаз на сучасному етапі розвитку дерматології розглядають як системне хронічно-рецидивне захворювання мультифакторного характеру з домінуванням генетичних та імунних чинників в етіопатогенезі. Питома вага псоріазу в структурі патології шкіри сягає 7–9 %, а популярна поширеність коливається в межах 2–4 % [3, 4, 7, 8, 11, 15].

Значна поширеність, нез'ясованість етіології та патогенезу, досить частий розвиток ускладнених форм є характерними особливостями цього захворювання, що нерідко ще й призводять до тривалої втрати працездатності. Брак раціональних лікувальних засобів надає псоріазу статусу соціальної, а не лише медичної проблеми [5, 8, 11, 14, 17].

Реальна поліорганистність ураження при цьому захворюванні навіть призвела до появи цілком обґрунтованого терміну «псоріатична хвороба», оскільки в таких пацієнтів часто реєструють патології серцево-судинної, травної систем, суглобів [1, 2, 6, 9, 13]. Патоморфологічні дослідження продемонстрували, що при псоріазі органи-мішенями виступають як шкіра та суглоби, так і серце, печінка, нирки [15, 19]. Спостерігається значна деструкція всіх складових сполучної тканини (волокнистих елементів, основної речовини та клітин). Зокрема, в усіх хворих на псоріаз незалежно від клінічного перебігу, наявності чи відсутності клінічних ознак найчастіше реєструють ускладнення у вигляді специфічного артриту, коли в синовіальній оболонці суглобів розвиваються дистрофічні зміни (мукоїдне набухання, фібриноїдні явища, руйнування колагенових волокон, гіаліноз, а інколи амліодоз). Усе це призводить до появи та розвитку склерозу. Причиною патологічних змін у сполучній тканині виступають фіксація автоан-

титіл проти колагену та утворення імунних комплексів. Ці порушення дають підстави зарахувати псоріаз до колагенозів [4, 19].

Хоч як це парадоксально, але дотепер усе ще немає чітких класифікаційних критеріїв цього дерматозу [11, 18]. Спроби систематизації псоріазу часто мають спорадичний характер, охоплюють окремі клінічні чи патогенетичні вияви захворювання без належного аналізу дії усього спектра чинників. Це своєю чергою часто призводить до необґрунтованого терапевтичного втручання і, як наслідок, погіршення клінічного перебігу дерматозу та його прогнозу.

Таким чином, вказані проблеми псоріатичної хвороби мотивують як подальше вивчення її клініко-патогенетичних аспектів з метою систематизації окремих виявів перебігу та розвитку дерматозу, так і подальше набуття клінічного досвіду з її лікування.

Матеріали та методи

Під спостереженням в умовах шкірно-венерологічного відділення Київського обласного ШВД перебували 45 хворих на псоріаз (29 чоловіків і 16 жінок) віком від 15 до 57 років. У кожному окремому випадку діагноз верифікували на підставі клінічного обстеження хворого з урахуванням анамнестичних даних. За виникненням, розвитком та клінічними виявами у 9 хворих діагностовано обмежену форму псоріазу, у 36 — поширену. Прогресивну стадію псоріазу анамнестично і клінічно встановлено у 86,6 %, стаціонарну — у 12,6 %, регресивну — у 0,8 % пацієнтів.

Звичайний папульозно-бляшковий псоріаз діагностовано у 81,36 % хворих, ексудативний — у 2,98 %, артропатичний — у 14,2 %, а долонно-стопний — у 1,5 %. 14 хворих на псоріаз анамнестично в ділянках уражень відчули свербіж. Під

час опитувань з'ясовано, що в 31 пацієнта хвороба загострюється восени і взимку, у 3 — навесні та влітку.

На тривалість псоріазу до 3 місяців указали 2 пацієнти, до 1 року — 7, до 10 років — 29, понад 10 років — 7. Псоріаз розпочався у віці до 5 років в 1 хворого, 5—10 років — у 3, 10—15 років — у 5, 15—20 років — у 18, 20—29 років — у 5, 30—39 років — у 10, 40—49 років — у 3. За результатами аналізу анамнестичних даних у 25 хворих виявлено ознаки спадкової схильності, тобто в них близькі родичі (батько, мати, дід, бабуся, брат, сестра) хворіли на псоріаз.

Причиною псоріазу у 64,9 % хворих став нервово-психічний стрес, напружена розумова праця з негативним впливом психоемоційного характеру, у 12,7 % — грип. У 22,4 % випадках причина захворювання невідома. Загострення псоріазу 9,7 % хворих пов'язували з нервово-психічним перевантаженням, 11,2 % — з аліментарним порушенням у дієті та зловживанням алкоголем, 6 % — з гострою респіраторно-вірусною інфекцією (ГРВІ), 9,7 % — з перебігом вагітності. У 63,4 % випадків чинників, що спричинили чергове загострення хвороби, не встановлено.

У хворих на поширений звичайний псоріаз у прогресуючій стадії ураження шкіри мало вигляд множинних крапле- та монетоподібних папульозних елементів рожевого кольору, вкритих сріблясто-білими лусочками лише в центральній частині папули, і при зішкрябуванні легко відділялися від основи. По їхній периферії лишалася вільна червона облямівка. В цей період у разі пошкрябування елементів висипу спостерігалися три характерні для псоріазу ознаки, які склали псоріатичну тріаду. В цієї ж групи хворих чітко визначався феномен ізоморфної реакції (Кебнера). В патологічний процес найчастіше залучалася шкіра задньої розгинальної поверхні верхніх кінцівок, передньої розгинальної поверхні нижніх кінцівок, ділянки ліктьових та колінних суглобів (86 %), волосистої частини голови (57 %), ділянки попереку та сідниць (25 %), тулуба (20 %), кистей, стоп, зовнішніх статевих органів (15 %). У клінічній картині домінував дифузний характер висипки.

У хворих на псоріаз у стаціонарній стадії свіжі папульозні елементи не з'являлися. Поверхня папул була повністю вкрита сріблясто-білими лусочками, після видалення яких залишалася насичено-червона поверхня. Зони росту немає. Псоріатична тріада та феномен Кебнера не викликалися. В 45 % пацієнтів зі стаціонарною формою псоріазу була ураженою шкіра розгинальної поверхні кінцівок, ділянки ліктьових та колінних суглобів, у 22 % — волосистої частини

голови, тулуба, ділянки попереку, у 8 % — кистей, стоп.

У пацієнта з регресивною стадією псоріазу в ділянках ураження у ділянці ліктьових суглобів, тулуба зменшувалась інфільтрація, внаслідок чого папули і бляшки розсмоктувалися, інтенсивність кольору та лущення зменшувалися. По периферії з'являлася псевдоатрофічна облямівка Воронова.

Поряд з клінічними обстеженнями усім хворим на псоріаз проводили загальноклінічні дослідження: загальні аналізи крові, сечі, аналіз крові на вміст глюкози, біохімічне дослідження крові, аналіз калу на наявність гельмінтів, електрокардіографію, рентгенографію легень і суглобів. За потреби частину пацієнтів консультували гастроентеролог, кардіолог, ортопед. У разі супутньої патології вони призначали відповідне лікування.

Для об'єктивізації результатів терапії було використано індекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), уперше запропонований 1978 року Т. Fredriksson та U. Pettersson. Він ґрунтується на врахуванні таких клінічних показників як еритема, інфільтрація, десквамація та поширеність патологічного процесу. З нашої точки зору, інформативність цих параметрів має доволі відносний характер. Так, виразність інфільтрації або лущення залежить від клінічної форми захворювання, стадії, топографічної зони. Крім того, в цьому індексі не враховано сезонності перебігу, інтенсивності рецидивів, наявності ускладнень. Не знайшла відображення в цій системі координат і одна з найважливіших патогенетичних ланок псоріазу — імуноопосередкованість. Усе це, на нашу думку, не дає змоги інтегрально оцінювати за допомогою цих параметрів ефективність лікування та передбачити подальший перебіг хронічно рецидивуючого дерматозу.

Щоб хоч якось зменшити вказані недоліки індексу PASI та посилити ступінь об'єктивності оцінки результатів призначеного лікування паралельно було використано дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ — DLQI)

Оскільки етіологія дерматозу остаточно не з'ясована, ми вважали за доцільне дотримувати патогенетично-симптоматичного підходу до лікування наших пацієнтів. Загальну терапію проводили з урахуванням функціонального стану внутрішніх органів і систем, особливостей клінічного перебігу. Місцева терапія залежала, як правило, від стадії захворювання та поширення патологічного процесу.

Усі пацієнти отримували, крім традиційної місцевої терапії, також однаково немедикаментозне лікування в кабінеті штучного мікроклімату «Соляна печера» протягом 2 тижнів, що поля-

гає у терапевтичному впливі дрібнодисперсного аерозолу реліктової кам'яної солі. Курс такого лікування складався із 12–14 процедур зі щоденним перебуванням пацієнтів у штучному мікрокліматі галоаерозольної камери «Соляна печера» від 45 до 60 хв.

Результати та обговорення

Ефективність лікування оцінювали з урахуванням як власне клінічних виявів зміни дерматологічного статусу, так і за зміною самооцінки пацієнтами свого суб'єктивного стану. Динаміку психоемоційного стану пацієнтів оцінювали за результатом тестів — індексу якості життя дерматологічних хворих. У процесі лікування простежувалися помітні позитивні зміни у психоемоційному статусі хворих, що виявилось як зменшення виразності суб'єктивних симптомів хвороби, так і вищою самооцінкою ними якості власного життя. Загальне ж поліпшення соматичного стану наставало на 6–7-й процедурний день. Цифрове значення індексу якості життя на кінець курсу також зростало майже на третину. Крім того, всі хворі вказали на поліпшення сну та помітне ослаблення дратливості й стривоженості. Найбільш значні зміни в суб'єктивній самооцінці власного стану були в пацієнтів, у яких анамнестично простежувався очевидний взаємозв'язок загострень псоріазу з психоемоційними переживаннями. Результати дослідження дають підставу рекомендувати для ширшого використання цього методу немедикаментозного лікування в комплексній терапії при псоріазі.

Для лікування хворих на псоріаз було використано УФО, цитостатична дія якого сприяє видаленню з дерми та епідермісу антигенпрезентуючих клітин, котрі взаємодіють з Т-хелперами. Застосування цього методу фізіотерапевтичного впливу модулює анти- та прооксидантний гомеостаз сироватки крові, має регуляторно-адаптаційний вектор дії, сприяє коригуванню вільнорадикальних процесів [16]. Але виражена ефективність УФО, за нашими спостереженнями, переважно обмежена початковими стадіями розвитку псоріазу. В разі дисемінації процесу, формування «застарілих» форм адекватність його використання знижується. Тому для досягнення потрібного лікувального ефекту в таких випадках ми використовували інтенсивніше втручання у вигляді комбінації УФО з кисеньнезалежним фотосенсибілізатором — псораленом.

Слід зазначити, що системність ураження при псоріазі, з одного боку, відображає генералізацію процесу, а з іншого, вірогідно, свідчить про недосконалість нинішніх методів лікування, котрі, хоча й допомагають досягти тимчасової клінічної

ремісії, однак можуть індукувати і нові патологічні зміни. Клінічні спостереження [1, 12, 17] свідчать, що застосування таких поширених терапевтичних засобів, як УФО, PUVA, цитостатики, у низці випадків зумовлює і розвиток ускладнених форм захворювання (еритродермії, артрити), і залучення в клінічний перебіг вісцеральних органів. Цілком природно, що поява тяжких форм псоріазу супроводжується глибшими змінами в клітинній та гуморальній ланках захисту, котрі не повністю відновлюються у фазі клінічної ремісії. Особливо це характерно для еритродермії та артропатії.

З урахуванням різноманітності ендо- та екзогенних чинників розвитку псоріазу весь арсенал засобів і методів терапії було поділено на три групи.

- Перша група охоплює цілу низку засобів та методів, дія яких спрямована на усунення негативного впливу різноманітних провокуючих факторів (перелік складається майже з усіх відомих фармацевтичних препаратів — від антигістамінних, седативних засобів, вітамінів до плазмозферезу).

- Другу групу складають різноманітні цитостатики та імунодепресанти (метотрексат, циклоспорин, кортикостероїди), що більшою мірою пригнічують проліферацію кератиноцитів, а також зовнішнє використання препаратів дьогтю і дитранолу.

- До третьої групи належать засоби, що впливають на корекцію диференціювання кератиноцитів — синтетичний аналог активної форми вітаміну D₃ — кальципотріол.

Облігатним атрибутом вживаної нами терапевтичної тактики було зовнішнє лікування хворих на псоріаз топічними кортикостероїдами. Ефективність застосування зумовлена їхньою протизапальною, антиалергією, імуносупресивною дією [10, 18]. Наявна численність препаратів та лікарських форм дала можливість послідовно (залежно від форми поширення, стадії, локалізації) їх використовувати. Адекватності місцевої кортикостероїдної терапії досягнуто за рахунок призначення препаратів різної сили дії, раціонального вибору основи, можливості застосування комбінованих форм. Так, призначаючи місцеву терапію, ми виходили з розуміння, що гідрофобний базис мазі забезпечує значний протизапальний ефект у глибокому шарі дерми і сприяє уповільненому регресу елементів висипки без інтенсивного саногенезу. Гідрофільна ж основа, навпаки, завдяки поверхневій дії дає змогу досягти швидкого клінічного ефекту. Комбіновані препарати поряд з кортикостероїдами містять кератолітичні та антимікотичні речовини.

При прогресуючій стадії псоріазу доцільно призначати хворим препарати на рідких (аерозолі, лосьйони) та гідрофільних (креми, мазі) основах: бетаметазону валерат, мометазон («Елоком»), гідрокортизон («Локоїд»). За стаціонарного перебігу дерматозу доцільно призначити мазі на гідрофобній основі з кератолітичним компонентом («Дипросалік», «Белосалік»).

Доволі успішно як препарат місцевої дії зарекомендував себе і кальципотріол. Але він має обмежені показання: локальна або помірно поширена форма захворювання лише в стаціонарній

стадії та з локалізацією не на обличчі, кистях, волосистій частині голови.

Висновки

Таким чином, наш клінічний досвід лікувальної тактики при псоріазі демонструє як відкритий характер цієї проблеми, так і те, що, незважаючи на численні запропоновані засоби та методи терапії, їхня ефективність усе ще лишається не надто високою. Це спонукає до подальшого вивчення та вдосконалення методів терапії цього хронічного захворювання.

Список літератури

1. Анфілова М.Р. Дослідження залежності показників системи анти- та прооксидантів при псоріазі від вікового чинника та корекція їх комплексним лікуванням // УЖДВК.— 2007.— № 1 (24).— С. 48—51.
2. Богданов В.К. Мікробна флора кишечника та шкіри при псоріатичному захворюванні // УЖДВК.— 2008.— № 1 (28).— С. 27—28.
3. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Русск. мед. журн.— 1989.— Т. 6, № 20.— С. 1318—1323.
4. Дацук А.М., Тищенко Н.Н. Псориаз как коллагеновая болезнь.— Харьков: Основа, 1999.— 163 с.
5. Дмитренко С.В. Показники дерматогліфіки як маркери для побудови математичних моделей ризику виникнення псоріазу // УЖДВК.— 2008.— № 1 (28).— С. 12—16.
6. Добржанська Є.І. Вивчення змін вмісту адаптивних гормонів і системи імунного захисту у хворих на псоріаз // УЖДВК.— 2008.— № 1 (28).— С. 9—11.
7. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориагическая болезнь. В 2 частях.— Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та, 1992.— 4.1.— 176 с.
8. Дудченко М.О., Артеменко А.Ф. Псоріаз, або лускатий лишай. Шкірні та венеричні хвороби.— Вінниця: Нова книга, 2007.— С. 67—71.
9. Испирьян М.Б., Прохоров Д.В. Псоріаз и дисфункция пищеварительного тракта: Матер. научн.-практ. конф. «Актуальные проблемы дерматологии и венерологии».— Одесса, 2003.— С. 48.
10. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Світовий досвід застосування «Елокому» в дерматологічній практиці // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2 (21).— С. 51—53.
11. Кутасевич Я.Ф. Сучасний погляд на проблему псоріазу // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 2 (16).— С. 3—10.
12. Куценко И.В., Куценко Е.Н. Современные подходы к лечению десквамативных дерматозов волосистой части головы // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1 (24).— С. 24—27.
13. Литинська Т.О. Нові аспекти терапії хворих на хронічні дерматози з використанням урсодезоксихолевої кислоти // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 1 (28).— С. 29—32.
14. Миронюк І.С. Реактивна психологічна тривожність з приводу дерматологічної патології при псоріазі // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2 (21).— С. 33—35.
15. Потоцкий И.И., Ляшенко И.Н., Головченко Д.Я. Чешуйчатый лишай (псориаз) — К.: Наукова думка, 1979.— 232 с.
16. Семенуха К.В. Иммунология псориаза // Дерматологический журнал, косметол., сексопатол.— 2001.— № 1 (4).— С. 122—132.
17. Ткач В.Е., Никифорчук Р.Ф. Патоморфоз псоріазу / Мат. VII Українського з'їзду дерматовенерологів.— К., 1999.— С. 37.
18. Чистякова И.А. Современные проблемы терапии и профилактики псориаза // Рос. мед. журн.— 1997.— Т. 5, № 11.— С. 709—712.
19. Шлопов В.Г., Шевченко Т.И. Морфологические изменения кожи и внутренних органов при псориагической болезни // Архив клинич. и эксперим. медицины.— 1993.— Т. 2, № 2.— С. 136—141.

А.Е. Федоренко

Клинический опыт терапии псориаза

Имеющийся многолетний клинический опыт лечения больных псориазом свидетельствует как об открытом характере этой проблемы, так и о том, что, несмотря на многочисленные и весьма разнообразные методы и способы терапии, их суммарная эффективность все еще не слишком высока и отнюдь не гарантирует полного выздоровления.

O.Ye. Fedorenko

Clinical experience of psoriasis treatment

Long-term clinical experience of treatment of patients with psoriasis testify to importance of this problem and to that fact that despite of many different methods of treatment efficacy of treatment is still not perfect and cant guarantee total clinical recovery.



Т.В. Проценко, О.А. Проценко,
А.С. Черновол, А.Г. Костюкова

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Эффективность крема «Дермалекс» у детей с атопическим дерматитом

Ключевые слова

Атопический дерматит, лечение, «Дермалекс».

Атопический дерматит остается одним из наиболее распространенных дерматозов, дебютирующих с раннего детства, характеризующихся многолетним рецидивирующим течением с многочисленными триггерными факторами. Нерациональное ведение больных приводит к развитию тяжелых инвалидизирующих форм дерматоза, бронхиальной астмы и др. [3]. Наружной терапии при атопическом воспалении кожи придают большое значение на всех этапах ведения больных [1–4, 6]. Топические кортикостероиды занимают лидирующее место в наружной терапии атопического дерматита [1, 3]. Однако в последние десятилетия возрос интерес к применению негормональных наружных препаратов, обсуждается их эффективность и место в этапном лечении больных, особенно в раннем детском возрасте [2, 4, 6].

В 2009 году сертифицированным органом TUV Rheinland был одобрен метод лечения воспалительных иммуноассоциированных дерматозов, основанный на биофизическом воздействии [5]. В Украине препаратом такого воздействия является крем «Дермалекс» (Dermalex Atopic Eczema), состав которого адаптирован для больных атопическим дерматитом.

Исследованиями было показано, что «Дермалекс» обладает первичным биофизическим воздействием, обусловленным его составом — запатентованным активным минеральным комплексом (алюмосиликаты, магний, кальций) в сочетании с церамидами, идентичными кожным [5]. Алюмосиликаты, вызывая ионный обмен, создают отрицательный электрический заряд в коже, что в последующем стимулирует регенерацию эпидермального барьера, обеспечивает доставку

ионов магния и кальция в нижние слои эпидермиса, нейтрализует биохимическую активность свободных радикалов. Это способствует созданию слоя, который защищает кожу от потери влаги и повреждения бактериальными токсинами и антигенами, обеспечивает увлажняющий эффект, устраняет зуд, уменьшает эритему и воспалительную инфильтрацию [5]. «Дермалекс» рассматривают как инновационное негормональное топическое средство, предназначенное для применения у детей с атопическим дерматитом, начиная с двухмесячного возраста, то есть с возраста возможного дебюта заболевания.

Цель работы — определить переносимость, безопасность и эффективность крема «Дермалекс» у детей различного возраста с атопическим дерматитом/экземой легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы

Проведено пострегистрационное несравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности крема «Дермалекс» у 30 больных (19 женщин и 11 мужчин) с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести в период обострения, в том числе в возрасте от 8 нед до 3 лет — 10 пациентов (I группа), с 3 до 16 лет — 10 (II группа), с 16 до 55 лет — 10 (III группа).

Критерии включения в исследование

1. Больные атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести в возрасте от 2 мес до 55 лет женского и мужского пола.
2. Информированное согласие больных или их родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Тяжелые формы атопического дерматита, требующие комбинированной медикаментозной терапии.
2. Лечение ингибиторами кальцийневрина в течение последних 4 недель.
3. Системная кортикостероидная терапия в течение последней недели до исследования.
4. Участие в исследовании других лекарственных средств в течение последних 4 недель.
5. Наличие инфекционных осложнений (вирусных, бактериальных, микотических).
6. Одновременное применение других лекарственных средств (системных или наружных кортикостероидов и др.), которые могут повлиять на результаты исследования.
7. Нежелание пациента/родителей сотрудничать.
8. Тяжелая соматическая патология (болезни печени, почек, сердца, легких, аутоиммунные заболевания).
9. Какие-либо другие заболевания, влияющие на иммунную систему, или одновременное применение терапии, которая сказывается на иммунной системе (иммуносупрессивная терапия).
10. Сопутствующие заболевания кожи (например, псориаз), которые могут повлиять на оценку результатов исследования.
11. Гиперчувствительность к компонентам препаратов.
12. Тяжелые хронические инфекции, заболевания, сопровождающиеся повышением температуры тела неясного генеза.
13. Отсутствие комплаенса в применении препарата со стороны пациента или родителей.
14. Несоблюдение рекомендуемой гигиены.
15. Несоблюдение кормящими мамами или больными рекомендациями по питанию.

Методика применения препарата: «Дерма-лекс» наносили на пораженную кожу 2 раза в день 4 недели.

Методика исследования: всем пациентам до начала лечения, на 7, 14, 21 и 28-й дни лечения проводили дерматологический осмотр с определением состояния кожи, степени выраженности симптомов болезни по системе SCORAD (эритема, инфильтрация/лихенификация, мокнутие, сухость, зуд, нарушение сна). Интенсивность признаков оценивали в баллах от 0 до 3: 0 — нет симптома, 1 балл — слабовыраженный, 2 балла — умеренно, 3 балла — сильновыраженный. Интенсивность субъективных симптомов (зуд, нарушение сна) оценивали в баллах от 0 до 10. Легкое течение заболевания расценивали при сумме баллов до 20, среднетяжелое — от 20 до 40 баллов, тяжелое — свыше 40 баллов.

Эффективность терапии оценивали по динамике регресса симптомов болезни. Определение функции эпидермального барьера проводили до и после лечения (через 28 дней) по показателям гидратации кожи, pH, эластичности с использованием аппарата SOFT Plus (Callegari, Италия) специальными датчиками в соответствии с предлагаемыми программами. Увлажненность кожи определяли методом корнеометрии. Результаты выражали в условных единицах.

Статистическая обработка результатов проведена по стандартной методике на персональном компьютере.

Результаты и обсуждение

Анализ распределения больных показал, что во всех сравниваемых группах преобладали женщины, особенно в возрасте 16–55 лет (табл. 1).

В нашем исследовании во всех возрастных группах преобладали больные с легким течением атопического дерматита — 23 (76,7 %), с индексом SCORAD от 12,6 до 19,8 балла, в среднем — 18,3 балла (табл. 2).

Ограниченным процесс был у 18 (60 %) больных, распространенным — у 12 (40 %). У большей части обследованных больных процесс локализовался на коже лица, шеи, верхних конечностях (табл. 3).

Клинические признаки болезни были по-разному выражены у пациентов групп сравнения,

Таблица 1. Распределение больных атопическим дерматитом по полу и возрасту

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
От 2 мес до 3 лет	4	6	10
С 3 до 16 лет	4	6	10
С 16 до 55 лет	3	7	10
Всего	11	19	30

Таблица 2. Распределение больных в возрастных группах в зависимости от тяжести течения атопического дерматита

Возрастная группа	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Всего
От 2 мес до 3 лет	8 (16,4)	2 (28,6)	10 (22,5)
С 3 до 16 лет	7 (18,8)	3 (30,8)	10 (24,8)
С 16 до 55 лет	8 (19,6)	2 (38,6)	10 (29,1)
Всего	23 (18,3)	7 (32,7)	30 (25,5)

Примечание. В скобках указан индекс SCORAD.

Таблиця 3. Локалізація висипаній атопічного дерматита

Локалізація	Кількість больних
Лицо, шея	26 (86,7 %)
Верхні кінечності	28 (93,3 %)
Нижні кінечності	18 (60 %)
Туловище	6 (20 %)
Половіві органи	8 (26,7 %)

однако еритема і ексудация були представлені однаково часто во всіх групах, в то время як інфільтрація і лихенифікація преобладала у больних старше 3 лет (табл. 4).

Нарушення сна і різничої інтенсивності зуду відзначені у всіх больних, но с різною сте-

пенню вираженості в вікових групах (табл. 5).

Переносимість препарату у 28 из 30 пацієнтів була відмінною, 2 больних відзначали незначительний дискомфорт в виде легкого пощипывания в течение первых 3–5 днів застосування «Дермалекса» на очаги запалювальної інфільтрації в області лучезапястных суставов і шеї. Аллергічних реакцій не було ні у одного из 30 пацієнтів.

Терапевтичний ефект встановлено вже в кінці першої тижня у всіх 30 больних. Так, у всіх пацієнтів в течение одной тижня лікування зменшилася інтенсивність зуда, спостерігалася тенденція к нормалізації сна, і ці симптоми відчутливо регресували в течение наступних тижнів лікування (табл. 6, 7). Особливо виражений ефект відносно нормалізації

Таблиця 4. Вираженість симптомів хвороби в вікових групах

Симптом	I група (n = 10)	II група (n = 10)	III група (n = 10)	Всього (n = 30)
Еритема	10	10	8	28 (93,3 %)
Отек, ексудация	10	10	6	26 (86,7 %)
Екскориации	—	6	10	16 (53,3 %)
Папулы, інфільтрація	2	5	5	12 (40,0 %)
Лихенифікація	—	—	4	4 (13,3 %)
Сухість	6	10	10	26 (86,7 %)

Таблиця 5. Вираженість суб'єктивних симптомів в порівнюваних групах, середні значення в балах

Признак	I група	II група	III група	В середньому
Зуд	7,3 ± 0,11	8,6 ± 0,19	9,1 ± 0,18	8,3 ± 0,15
Нарушення сна	6,8 ± 0,18	7,8 ± 0,18	6,9 ± 0,17	7,2 ± 0,17

Таблиця 6. Динаміка інтенсивності зуда в процесі лікування «Дермалексом», середні значення в балах

Візит	I група	II група	III група	В середньому
1-й	7,3 ± 0,17	8,6 ± 0,16	9,1 ± 0,27	8,3 ± 0,11
2-й	3,6 ± 0,11	5,7 ± 0,19	6,5 ± 0,18	5,3 ± 0,15
3-й	2,3 ± 0,12	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,12	2,5 ± 0,07
4-й	0,7 ± 0,09	1,3 ± 0,06	1,8 ± 0,11	1,7 ± 0,09

Таблиця 7. Динаміка нормалізації сна в процесі лікування «Дермалексом», середні значення в балах

Візит	I група	II група	III група	В середньому
1-й	6,8 ± 0,18	7,8 ± 0,18	6,9 ± 0,17	7,2 ± 0,17
2-й	2,3 ± 0,14	3,8 ± 0,11	4,2 ± 0,21	3,4 ± 0,10
3-й	1,2 ± 0,16	1,9 ± 0,09	1,9 ± 0,3	1,7 ± 0,09
4-й	0	0	0,5 ± 0,06	0,16 ± 0,01

сна и уменьшение интенсивности зуда отмечен у больных атопическим дерматитом в возрасте до 3 лет.

Интенсивность зуда уменьшилась во всех группах (в среднем с $(8,3 \pm 0,11)$ до $(1,7 \pm 0,09)$ балла), но особенно выражено у больных I группы, включавшей детей до 3 лет.

Отчетливая тенденция к нормализации сна выявлена во всех группах сравнения, но полное его восстановление отмечено у больных I и II групп. Улучшение общего состояния пациентов сопровождалось отчетливым регрессом всех основных симптомов дерматоза: уменьшение эритемы, воспалительной инфильтрации, восстановление нормальной структуры кожи при каждом последующем визите (табл. 8–12).

У 23 (70 %) больных отмечен полный регресс эритемы ко второй недели лечения, а к концу терапии эритема в области кистей сохранялась лишь у одной больной 36 лет.

Экссудативный компонент сыпи ко второй неделе лечения регрессировал у 26 (86,7 %) больных и к концу лечения не наблюдался ни у одного из 30 пациентов.

Воспалительная инфильтрация к третьему и четвертому визиту сохранялась у 2 (6,7 %) больных только во II и III группе. Хотя лихенификация и оставалась без существенной динамики у 4 больных III группы, экссудативный компонент сыпи и интенсивность зуда у них существенно уменьшились.

Сухость кожи на второй неделе лечения была только у 6 (20 %) больных, а к третьей оставалась лишь у 3 (10 %) пациентов III группы.

Индекс SCORAD после лечения уменьшился на 80–100 % у 20 (66,7 %) больных, в том числе у всех пациентов I группы, у 6 из 10 больных II группы и у 4 из 10 больных III группы. Уменьшение индекса SCORAD на 50–79 % отмечено у 6 (20 %) пациентов II и III группы; менее 50 % – у 4 (13,3 %) больных, в III группе таких больных было 3, во II – лишь один.

Клиническое улучшение сопровождалось положительной динамикой измеряемых параметров кожи (табл. 13).

Таблица 8. Динамика регресса эритемы в группах сравнения

Визит	I группа	II группа	III группа	Всего
1-й	10	10	8	28 (93,3 %)
2-й	4	3	2	9 (30,0 %)
3-й	2	2	1	5 (16,7 %)
4-й	0	0	1	1 (3,3 %)

Таблица 9. Динамика регресса отека и экссудации в группах сравнения

Визит	I группа	II группа	III группа	Всего
1-й	10	10	6	26 (86,7 %)
2-й	2	1	1	4 (13,3 %)
3-й	1	1	1	3 (10,0 %)
4-й	0	0	0	0

Таблица 10. Динамика регресса папул и инфильтрации в группах сравнения

Визит	I группа	II группа	III группа	Всего
1-й	2	5	5	12 (40,0 %)
2-й	1	3	3	7 (23,3 %)
3-й	0	1	1	2 (6,7 %)
4-й	0	1	1	2 (6,7 %)

Таблица 11. Динамика регресса сухости кожи в группах сравнения

Визит	I группа	II группа	III группа	Всего
1-й	6	10	10	26 (86,7 %)
2-й	0	2	4	6 (20,0 %)
3-й	0	0	3	3 (10,0 %)
4-й	0	0	0	0

Таблица 12. Динамика уменьшения индекса SCORAD в группах сравнения

Визит	I группа	II группа	III группа	Всего
1-й	$22,5 \pm 2,15$	$24,8 \pm 1,75$	$29,5 \pm 2,21$	$25,5 \pm 3,1$
2-й	$10,5 \pm 1,05$	$12,6 \pm 1,12$	$18,6 \pm 1,14$	$13,9 \pm 1,14$
3-й	$2,4 \pm 0,14$	$4,8 \pm 0,65$	$12,8 \pm 1,13$	$6,7 \pm 1,05$
4-й	0	$2,1 \pm 0,11$	$4,4 \pm 0,85$	$3,25 \pm 0,95$

Таблиця 13. Динаміка показателів параметрів шкіри до і після лікування в групах порівняння

Візит	Група	Гідратація	Еластичність	pH
1-й	I	25,6 ± 2,45	39,4 ± 2,85	4,7 ± 0,64
	II	23,2 ± 2,19	31,5 ± 2,76	4,6 ± 0,92
	III	21,8 ± 1,95	21,1 ± 2,19	4,6 ± 0,82
	В середньому	23,5 ± 3,15	30,6 ± 3,75	4,6 ± 0,95
4-й	I	62,5 ± 4,11	44,6 ± 3,17	4,3 ± 0,68
	II	51,3 ± 3,69	41,2 ± 2,95	4,4 ± 0,52
	III	45,6 ± 3,15	35,3 ± 3,62	4,5 ± 0,95
	В середньому	53,1 ± 3,44	40,4 ± 3,15	4,4 ± 0,66

В кінці курсу лікування виявлено підвищення гідратації шкіри майже в 2,5 рази: с (23,5 ± 3,15) до (53,1 ± 3,44) усл. од., особливо у хворих I групи. Еластичність шкіри через чотири тижні збільшилася с (30,6 ± 3,75) до (40,4 ± 3,15) усл. од., найбільш виразно у хворих I та II груп.

Всі пацієнти та батьки пацієнтів відзначили косметичну прийнятність препарату, швидку впитуваність, хорошу переносимість та високу ефективність.

Висновки

Таким чином, крем «Дермалекс» показав хорошу переносимість та високу ефективність у хворих atopічним дерматитом. Препарат може бути варіантом монотерапії та терапії вибору зовнішнього лікування atopічного дерматиту, особливо у дітей раннього віку, як на етапі дебюту дерматоза, так і при легкому та середньотяжкому перебігу захворювання.

Список літератури

1. Болотная Л.А. Базовая наружная терапия и уход за кожей больных atopіческим дерматитом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2 (41).— С. 52–55.
2. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Лапшин Н.Н. Принципы ухода за кожей больных atopіческим дерматитом с использованием различных увлажняющих и питательных средств // Рос. алергол. журн.— 2006.— № 4.— С. 45–48.
3. Калюжная Л.Д. Современная концепция повседневной терапии atopіческого дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 3.— С. 56–60.
4. Монахов С.А., Богадельникова А.Е. Средства лечебной косметики в комплексной терапии atopіческого дерматита // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 4.— С. 92–94.
5. Открытое многоцентровое клиническое исследование эффективности крема Дермалекс у детей, страдающих atopіческим дерматитом / J. Buzasi, D. Hauptman, K. Nagy // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2 (41).— С. 45–51.
6. Pons-Guiranud A. Dry skin in dermatology: a complex physiopathology // J. Eur. Acad. Dermatol Venerol.— 2007.— Vol. 21, N 2.— P. 1–4.

Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черновіл, А.Г. Костюкова

Ефективність крему «Дермалекс» у дітей з atopічним дерматитом

Представлено досвід і доведено ефективність застосування крему «Дермалекс» у комплексному лікуванні дітей, хворих на atopічний дерматит.

T.V. Protsenko, O.A. Protsenko, A.S. Shernovol, A.G. Kostukova

Efficacy of Dermalex cream in children with atopіc dermatitis

An experience of *Dermalex* in children with atopіc dermatitis is presented. Its efficacy is proved. □



О.Ю. Туркевич

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Порівняння профілю безпечності деяких топічних глюкокортикостероїдів на основі аналізу та дослідження критеріїв оцінки відносного терапевтичного індексу

Ключові слова

Топічні глюкокортикостероїди, профіль безпечності, терапевтичний індекс, перкутанна абсорбція, класифікація, мометазону фураат.

Останніх двадцять років особливо гостро постає питання порівняльної безпечності галогенізованих та негалогенізованих топічних глюкокортикостероїдів (ТГКС). Галогенізація, тобто приєднання до молекули ТГКС атомів фтору або хлору в різних положеннях, була і залишається провідним підходом у надтонкій органічній хімії, спрямованим на посилення фармакологічної активності молекули, її ліпофільності та метаболічної стабільності у шкірі [27, 37, 44, 68]. Галогенізовані ТГКС другого-третього покоління (триамцинолону ацетонід, флуоцинолон, флуметазону півалат, фтораденолон та інші) демонстрували достатню ефективність у лікуванні дерматозів, разом з тим вони викликали серйозні місцеві та системні побічні ефекти. На жаль, саме ці лікарські засоби набули широкої популярності серед населення, коли спостерігалось безконтрольне використання їх унаслідок вільного відпуску з аптечних закладів, само- та взаємопризначень, незвертання до медичних працівників, зручності місцевих лікарських форм та цінової доступності. Таке захоплення ТГКС ранніх поколінь призвело до збільшення частоти 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 гіпотала-

мо-гіпофізарно-надниркової системи (ГНС). Це лягло в основу формування негативного ставлення спеціалістів до галогенізованих ТГКС і пошуку альтернатив з прийнятнішим профілем безпечності. Разом з тим негалогенізовані ТГКС ранніх поколінь (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон) набули широкого застосування, особливо в педіатричній практиці, але з огляду на слабкість цих засобів відповідно і до профілю безпечності були менші вимоги. З цієї причини можна знайти менше повідомлень у літературі про серйозні системні та побічні ефекти негалогенізованих ТГКС ранніх поколінь. Отже, на зміну «стероїдному буму» прийшла стероїдофобія.

Довше існував міф про зв'язок між фактом галогенізації та профілем безпечності цих лікарських засобів, та поява ТГКС останніх поколінь ознаменувала відхід від цієї хибної думки [1, 56, 60]. Було одержано високоактивні молекули ТГКС — як галогенізовані, так і негалогенізовані, що демонстрували високу ефективність у лікуванні тяжких дерматозів, зокрема atopічного дерматиту, псоріазу, червоного плоского лишая, різних видів екзем, і водночас майже не викликали системних та місцевих побічних ефектів [1, 54, 55, 62]. У лікарів з'явилося значно більше можливостей контролювати перебіг дерматозів та збільшувати їх безрецидивний період. З'явилася велика кількість як оригінальних, так і генеричних препаратів з ви-

соким профілем безпечності. Та, попри це, і сьогодні існує певна упередженість серед спеціалістів щодо безпечності ТГКС.

Мета роботи — проаналізувати фактори, що визначають профіль безпечності ТГКС, зокрема галогенізованих порівняно з негалогенізованими, на основі даних сучасної спеціальної літератури та з урахуванням даних власних досліджень порівняння профілю безпечності оригінального і генеричного галогенізованого ТГКС, що містить одну і ту ж активну молекулу.

Матеріали та методи

Проаналізовано науково-доказову інформацію в системах PubMed, ScienceDirect, AccessdataFDA та MedScare. До уваги взято результати мета-аналізу 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 більш як 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 розроблення сполук, які б виявляли глюкокортикоїдну активність у разі аплікації на шкіру. З того часу відкрито безліч молекул, що виявляли терапевтичну активність на шкірі, а також запропоновано низку класифікацій ТГКС, які впорядковують препарати, виходячи з тих чи інших критеріїв, але жодна з них не є досконалою і, зрештою, не дає об'єктивної оцінки стосовно безпечності препарату. Нижче наведено найбільш вживані препарати.

Класифікація ТГКС за силою дії за Miller та Munro

Дуже сильні (I)

- Клобетазолу пропіонат, бетаметазону дипропіонат

Сильні (II)

- Метилпреднізолону ацепонат, преднікарбат, гідрокортизон-17-бутират, флутиказону пропіонат, мометазону фуруат, бетаметазону валерат, флуцинонід, гальцинонід

Помірно сильні (III)

- Флуоцинолону ацетонід, триамцинолону ацетонід, флуметазону півалат

Слабкі (IV)

- Дексаметазон, преднізолон, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат

Класифікація ТГКС

відповідно до вазоконстрикторного ефекту (7 класів) за McKenzie та Stoughton

Група I

- Clobetasol propionate 0,05 %, Betamethasone dipropionate 0,25 %, Halobetasol propionate 0,05 %, Diflorasone diacetate 0,05 %

Група II

- Fluocinonide 0,05 %, Halcinonide 0,05 %, Amcinonide 0,05 %, Desoximetasone 0,25 %

Група III

- Triamcinolone acetonide 0,5 % (крем), Mometasone furoate 0,1 % (мазь), Fluticasone propionate 0,005 % (мазь), Betamethasone dipropionate 0,05 %

Група IV

- Fluocinolone acetonide 0,01–0,2 %, Hydrocortisone valerate 0,2 %, Hydrocortisone butyrate 0,1 %, Flurandrenolide 0,05 %, Triamcinolone acetonide 0,1 % (мазь), Mometasone furoate 0,1 % (крем, лосьйон)

Група V

- Triamcinolone acetonide 0,1 % (крем, лосьйон), Fluticasone propionate 0,05 % (крем), Desonide 0,05 % (мазь), Fluocinolone acetonide 0,025 % (крем), Hydrocortisone valerate 0,2 % (крем)

Група VI

- Prednicarbate 0,05 % (крем, мазь), Triamcinolone acetonide 0,025 % (крем, лосьйон), Fluocinolone acetonide 0,01 % (шампунь), Desonide 0,05 % (крем, лосьйон)

Група VII

- Hydrocortisone 2,5 % (крем, лосьйон, мазь), Hydrocortisone 1 %

Класифікація ТГКС відповідно до АТС, код D07

D07A Чисті кортикостероїди

- D07AA Слабкі кортикостероїди (група I)
 - D07AA01 Methylprednisolone
 - D07AA02 Hydrocortisone
 - D07AA03 Prednisolone
- D07AB Помірно сильні кортикостероїди (група II)
 - D07AB01 Clobetasone
 - D07AB02 Hydrocortisone butyrate
 - D07AB03 Flumetasone
 - D07AB04 Fluocortin, D07AB05 Fluperolone
 - D07AB06 Fluorometholone
 - D07AB07 Fluprednidene
 - D07AB08 Desonide
 - D07AB09 Triamcinolone
 - D07AB10 Alclometasone
 - D07AB11 Hydrocortisone buteptrate
 - D07AB19 Dexamethasone
 - D07AB21 Clacortolone

- D07AB30 Комбіновані кортикостероїди
- D07AC Сильні кортикостероїди (група III)
 - D07AC01 Betamethasone
 - D07AC02 Fluclorolone
 - D07AC03 Desoximetasone
 - D07AC04 Fluocinolone acetonide
 - D07AC05 Fluocortolone
 - D07AC06 Diflucortolone
 - D07AC07 Fludroxycortide
 - D07AC08 Fluocinonide
 - D07AC09 Budesonide
 - D07AC10 Diflorasone
 - D07AC11 Amcinonide
 - D07AC12 Halometasone
 - D07AC13 Mometasone furoate
 - D07AC14 Methylprednisolone aceponate
 - D07AC15 Beclometasone
 - D07AC16 Hydrocortisone aceponate
 - D07AC17 Fluticasone
 - D07AC18 Prednicarbate
 - D07AC19 Difluprednate
 - D07AC21 Ulobetasol
 - D07AC90 Resocortol butyrate
- D07AD Дуже сильні кортикостероїди (група IV)
 - D07AD01 Clobetasol
 - D07AD02 Halcinonide

D07B Кортикостероїди, комбіновані з антисептиками

- D07BA Слабкі кортикостероїди, комбіновані з антисептиками
 - D07BA01 Prednisolone and antiseptics
 - D07BA04 Hydrocortisone and antiseptics
- D07BB Помірно сильні кортикостероїди, комбіновані з антисептиками
 - D07BB01 Flumetasone and antiseptics
 - D07BB02 Desonide and antiseptics
 - D07BB03 Triamcinolone and antiseptics
 - D07BB04 Hydrocortisone butyrate and antiseptics
- D07BC Сильні кортикостероїди, комбіновані з антисептиками
 - D07BC01 Betamethasone and antiseptics
 - D07BC02 Fluocinolone acetonide and antiseptics
 - D07BC03 Fluocortolone and antiseptics
 - D07BC04 Diflucortolone and antiseptics
- D07BD Дуже сильні кортикостероїди, комбіновані з антисептиками

D07C Кортикостероїди, комбіновані з антибіотиками

- D07CA Кортикостероїди слабкі, комбіновані з антибіотиками
 - D07CA01 Hydrocortisone and antibiotics
 - D07CA02 Methylprednisolone and antibiotics
 - D07CA03 Prednisolone and antibiotics

- D07CB Помірно сильні кортикостероїди, комбіновані з антибіотиками
 - DD07CB01 Triamcinolone and antibiotics
 - D07CB02 Fluprednidene and antibiotics
 - D07CB03 Fluorometholone and antibiotics
 - D07CB04 Dexamethasone and antibiotics
 - D07CB05 Flumetasone and antibiotics
- D07CC Сильні кортикостероїди, комбіновані з антибіотиками
 - D07CC01 Betamethasone and antibiotics
 - D07CC02 Fluocinolone acetonide and antibiotics
 - D07CC03 Fludroxycortide and antibiotics
 - D07CC04 Beclometasone and antibiotics
 - D07CC05 Fluocinonide and antibiotics
 - D07CC06 Fluocortolone and antibiotics
- D07CD Дуже сильні кортикостероїди, комбіновані з антибіотиками
 - D07CD01 Clobetasol and antibiotics

D07X Кортикостероїди, інші комбінації

- D07XA Кортикостероїди слабкі, інші комбінації
 - D07XA01 Hydrocortisone
 - D07XA02 Prednisolone
- D07XB Кортикостероїди помірно сильні, інші комбінації
 - D07XB01 Flumetasone
 - D07XB02 Triamcinolone
 - D07XB03 Fluprednidene
 - D07XB04 Fluorometholone
 - D07XB05 Dexamethasone
- D07XB30 Кортикостероїди, комбінації
- D07XC Сильні кортикостероїди, інші комбінації
 - D07XC01 Betamethasone
 - D07XC02 Desoximetasone
 - D07XC03 Mometasone
 - D07XC04 Diflucortolone
- D07XD Дуже сильні кортикостероїди, інші комбінації

Класифікація ТГКС за алергеним потенціалом

Група А

Hydrocortisone, hydrocortisone acetate, cortisone acetate, tixocortol pivalate, prednisolone, methyprednisolone, prednisone

Група В

Triamcinolone acetonide, triamcinolone alcohol, amcinonide, budesonide, desonide, fluocinonide, fluocinolone acetonide, halcinonide

Група С

Betamethasone, betamethasone sodium phosphate, dexamethasone, dexamethasone sodium phosphate, fluocortolone

Група D

Hydrocortisone-17-butyrate, hydrocortisone-17-valerate, aclometasone dipropionate, betamethasone valerate, betamethasone dipropionate, prednicarbate, clobetasone-17-butyrate, clobetasol-17-propionate, fluocortolone caproate, fluocortolone pivalate, fluprednidene acetate.

За останнє десятиріччя в арсеналі дерматологів з'явилися сучасні ТГКС найновішого покоління. Серед них — будесонід, мометазон, метилпреднізолону ацепонат, преднікарбати, карбоксилати та карботіоати [1–5, 11, 14, 20, 29–31, 46, 54].

Розглянемо структурні модифікації стероїдних молекул, які зумовлюють їхні фармакологічні властивості. 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 за 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 та інших [44].

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

1. Фаза вивільнення активної гормональної субстанції із 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) і структури дерми (пасивна дифузія крізь середовище-розчинник).
4. Фаза зв'язування з рецепторним ГКС-комплексом у клітинах епідермісу та дерми [27, 33, 44].

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 [27, 41, 44, 64]. Сам по собі факт резорбції в системний кровообіг свідчить про певний рівень біодоступності молекули ТГКС, що є небажаним з огляду на можливість системної дії і, відповідно, системних побічних ефектів. Це залежить від низки факторів: будови молекули, її фізико-хімічних

властивостей, концентрації активної субстанції в лікарській формі та коефіцієнта вивільнення з неї, виду лікарської форми і формотвірних речовин, стану гістологічних і/або гістогематичних бар'єрів, віку пацієнта, анатомічної локалізації нанесення, ступеня ушкодження шкіри та характеру захворювання, використання оклюзивних пов'язок, поєднання з емолієнтами та іншими лікарськими засобами тощо [6, 7, 16, 23, 40, 42, 47–51, 53, 72]. З іншого боку, факт резорбції не визначає обов'язковості системної дії ТГКС, оскільки молекула може швидко метаболізуватися/інактивуватися, про що згадано вище. Сьогодні можна навести приклади як таких ТГКС, що активні лише на рівні епідермісу та дерми й мають фактично нульову біодоступність (аклометазону дипропіонат), так і таких, що проходять «транзитом» крізь шари шкіри та мають дуже високу біодоступність (гідрокортизону ацетат) [1, 44, 43].

Дослідження перкутанної абсорбції та біодоступності ТГКС — досить складна та дорогавартісна методика. Вона може здійснюватись як *in vitro*, так і *in vivo* з використанням дифузійних камер і мічених атомів [6]. В одному з небагатьох порівняльних досліджень, проведеному Р.А. Lehman та Т.І. Franz, визначено біодоступність різних лікарських форм ТГКС в моделі *in vitro* (дифузійна камера) в умовах оклюзії та без неї [43]. ТГКС, які застосовуються вже багато років, зокрема і в педіатричній практиці, та належать до категорії слабких, наприклад, гідрокортизону бутират, продемонстрували в цьому дослідженні доволі високий рівень біодоступності, що за умов тривалого застосування може зумовити супресію ендогенного кортизолу та затримку росту в дітей.

Таким чином, «золотий стандарт» ТГКС повинен відповідати вимогам:

- мати високу ліпофільність;
- виявляти високу активність на рівні клітин епідермісу та дерми;
- не викликати місцевих та системних побічних ефектів;
- мати мінімальну біодоступність, тобто метаболізуватися або інактивуватися до резорбції у кров'яне русло.

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

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 повіль-

на дифузію до цитозолу, та спорідненість з клітинним рецептором глюкокортикостероїдів (білок, що складається з 777 амінокислотних залишків) [1, 68]. Авідність — сила зв'язування молекул ТГКС з клітинним рецептором, яка визначається такими показниками: рівноважною константою дисоціації комплексу ТГКС-рецептор та періодом напіврозпаду ($T_{1/2}$) комплексу ТГКС. Що вищі ці показники, то триваліший період комплекс блокує нуклеарні фактори та ділянки геному, що відповідають за імунозапальний процес [68].

Інтегральним показником афінності та авідності є відносна спорідненість 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 [68].

У великому систематичному огляді, опублікованому в 2008 році Р. Duchwald, наведено показники відносної спорідненості різних ТГКС до рецептора на основі аналізу опублікованих в світовій літературі результатів експериментальних досліджень попередніх років [14]. За «точку відліку» взято показник відносної спорідненості дексаметазону, що дорівнює 100 умовним одиницям. Місцева форма кортизону, що не виявляє топічної активності, має показник 0, а представник першого покоління — гідрокортизон відповідно 10. Невеликим є показник відносної спорідненості для низки негалогенізованих ТГКС: преднізолону, преднікарбату, гідрокортизону-17-бутирату та інших. З іншого боку, для галогенізованих ТГКС показники відносної спорідненості до рецептора значно вищі, причому найвищими вони є для трьох найсильніших (за класифікацією Miller та 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 з огляду на високу поширеність, є атрофогенний потенціал, тобто здатність викликати атрофію шкіри внаслідок аплікації, ступінь пригнічення ПГНС — за низьким або відсутнім підвищенням рівня ендогенного кортизолу в тесті з косинтропіном, та алер-

генний потенціал — здатність викликати реакції гіперчутливості негайного або сповільненого типів [8, 9, 13, 17, 28, 37–39, 59, 63].

Атрофія шкіри — доволі поширений місцевий побічний ефект ТГКС, що пов'язаний насамперед з потужним антипроліферативним та катаболічним впливом на сполучну тканину і 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 і компонентів основної речовини. Описані зміни за тривалого використання ТГКС зумовлюють потоншення всіх шарів шкіри із набуттям нею характерного пергаментного вигляду [15, 22, 37, 38]. Просторова орієнтація капілярів дерми внаслідок сполучнотканинної дезорганізації в ній також порушується, що клінічно може виявлятися пурпурою, телеангіектазіями, розацеа [28], погіршуються характеристики міцності шкіри [4].

Так, бетаметазону валерат та гідрокортизону-17-бутират можуть викликати, за даними літератури, потоншення на 15–16 %, гідрокортизон — на 13 %, флютиказону пропіонат та мометазону фууроат — лише незначне потоншення на 2–3 % [20, 53, 57, 59], що підтвержує високий профіль безпечності сучасних саме галогенізованих ТГКС. Під час вибору топічного кортикостероїду перевагу надають високоефективним препаратам, які за силою протизапальної дії, зумовленої інтенсивним пригніченням прозапальних цитокінів, належать до III класу Європейської класифікації топічних кортикостероїдів. Крім того, вони повинні швидко діяти і давати мінімальні побічні ефекти.

На сьогодні синтезовано кілька ефективних препаратів для зовнішнього застосування, що відповідають сучасним вимогам. Таким засобом є і мометазону фууроат, отриманий за допомогою введення двох атомів хлору і складного ефіру подвійної фуранілкарбонової кислоти в структуру метилпреднізолону. Хімічна структура мометазону фууроату забезпечує достатню протизапальну і протиалергійну ефективність препарату, що реалізується внаслідок пригнічення продукції ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин α , гальмування експресії молекул адгезії VCAM-1. За силою протизапальної активності мометазону фууроат перевершує ряд інших глюкокортикостероїдів. Однак на відміну від багатьох інших атрофогенний потенціал у мометазону фууроату значно менший. За щоденного тривалого нанесення препарату не зафіксова-

но жодного випадку атрофії шкіри ні нами, ні іншими дослідниками.

Як уже зазначалося, сам факт біодоступності ТГКС хоч і небажаний, але не свідчить про те, що лікарський засіб викликати системні побічні ефекти. Молекула ТГКС може піддаватися швидкій метаболізації, неспецифічно інактивуватися під час зв'язування з альбумінами, глобуліном, що зв'яже стероїди, глюкуроною кислотою. У разі тривалої метаболізації та гормональної активності утворених метаболітів існує небезпека кумуляції лікарського засобу та його метаболітів у жировій тканині, тривалого впливу на рецептори в органах і тканинах. Навіть якщо застосовуються слабкі ТГКС або ТГКС помірної сили (наприклад, гідрокортизон, флуметазону півалат, преднізолон, тріамцинолону ацетонід), пригнічення ГНС може бути суттєвим, особливо в маленьких дітей, шкіра яких має більшу проникність через анатомо-фізіологічні особливості [19, 35, 66]. Це може бути причиною затримки фізичного розвитку. Потрібно завжди пам'ятати про можливість виникнення у хворих на дерматоз системних побічних ефектів унаслідок тривалого застосування ТГКС: синдрому Кушинга, асептичного некрозу голівок стегнових кісток та стероїдіндукованої остеопенії, гіперглікемії і зниження толерантності до глюкози, гіпертензії, ерозивно-виразкових дефектів травного каналу, периферійних набряків, вторинної аменореї, жирового гепатозу, катаракти, глаукоми, міопатії тощо [1, 2].

Результати та обговорення

Аналіз документів, розміщених у базах медичної інформації FDA [31], свідчить, що різні форми сильних ТГКС (III клас за класифікацією Miller та Munro) за умов аплікації на великі поверхні тіла у дітей в різному ступені можуть пригнічувати ГНС. Так, «легкі» лікарські форми – лосьйони чинять найменший вплив на рівень ендогенного кортизолу в разі нанесення більше ніж на третину поверхні тіла, хоча 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, нанесений на площу в середньому 65 % поверхні тіла, спричинив пригнічення ГНС у 4,6 % випадків, 0,1 % ліпокрем гідрокортизону-17-бутирату, нанесений на площу 35 % поверхні тіла – у 6,1 % випадків, а 0,1 % крем мометазону фууроату, нанесений в середньому на площу 41 % поверхні тіла – у 16 %. Мазі ТГКС, що мають глибоке проникнення, також пригнічували

ГНС у випадках тривалого застосування, при цьому 0,005 % мазь флютиказону пропіонату, нанесена в середньому на площу 65 % поверхні тіла, була причиною пригнічення ГНС у 11,4 % випадків, натомість 0,1 % мазь мометазону фууроату спричинювала пригнічення ГНС у 27 % випадків [9, 20, 31, 36, 40, 52]. Хоча стосовно мометазону фууроату слід зазначити, що завдяки вираженій ліпофільності він легко проникає крізь епідерміс у глибокі шари шкіри, але система абсорбція речовини незначна. Висока ефективність і швидкість настання ефекту багато в чому зумовлені переважно позагенномним механізмом дії мометазону фууроату, що відрізняє його від багатьох топічних глюкокортико-стероїдів. Мометазону фууроат, утворивши комплекс глюкокортикоїд – глюкокортикоїдний рецептор, може зв'язуватися безпосередньо з факторами транскрипції, що активуються під впливом медіаторів запалення. Зв'язування факторів транскрипції дає змогу швидко зменшити продукцію прозапальних цитокінів, а швидкість дії знижує ризики системних ефектів.

Таким чином, наведені вище дані заперечують будь-який зв'язок 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. Попри потужну імуносупресивну дію, ТГКС можуть самі ставати причиною розвитку справжніх реакцій гіперчутливості, частіше сповільненого типу [13, 18]. Найчастіший вияв таких реакцій – контактний дерматит, частота якого за даними різних авторів коливається в межах 3–5 % [18, 24]. ТГКС сукупно виступають сьомим алергеном за поширеністю реакцій гіперчутливості [12]. У процесі ідентифікації контактної алергії на ТГКС виникає кілька проблем: клінічна картина часто оманлива, процедура аплікаційної шкірної проби є предметом дискусій, тож діагноз нерідко лишається поза увагою клініцистів. Окрім того, алергія на той чи інший ТГКС може бути перехресною реакцією з боку пацієнта, який був чутливим до багатьох ТГКС [1, 3, 4, 13, 67, 69, 70].

Під час аналізу окремих маркерів безпечності ТГКС дуже важливо знайти інтегральний підхід до оцінки профілю безпечності того чи іншого лікарського засобу. В 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 використовують бальну оцінку показників якості/ефективності ТГКС та показників їхнього ризику/безпеки [17]. На основі результатів масштабного метааналізу кожен із показників оцінювали за чотирибальною шкалою (від 0 до 3 балів), залежно від клінічної значущості всі показники було ранжовано (від 1-го — найнижчого до 5-го рангу — найвищого), що відображено в табл. 1, 2.

Одержані дані дають підстави стверджувати, що найкраще співвідношення якості та ризику характерне для мометазону фууроату, метилпреднізолону ацепонату та преднікарбату — відносні переваги від застосування цих ТГКС удвічі перевищують можливий ризик. Натомість гідрокортизон, триамцинолону ацетонід, бетаметазону валерат 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. В інших роботах, переважно порівняльного характеру [10, 12, 26, 32, 34, 45, 58, 71], аналізуються параметри безпеки сучасних і перспективних лікарських засобів.

За час використання ТГКС також еволюціонувала інтерпретація нормального функціонування ГН системи.

1985

- сироватковий кортизол
- концентрація стероїдів у сечі

1996 — тест стимуляції АКТГ

(Cosyntropin Stimulation Test)

- 30 хв після стимуляції сироватковий кортизол > 20 мкг/дл
- якщо рівень до стимуляції 20 мкг/дл, то потрібно 6 мкг/дл

1999

- показник через 30 хв після стимуляції сироватковий кортизол > 18 мкг/дл

2001 — тест стимуляції АКТГ

(Cosyntropin Stimulation Test)

- контрольний рівень кортизолу в плазмі повинен перевищувати 5 мкг/100 мл
- показник через 30 хв повинен показувати збільшення щонайменше на 7 мкг/100 мл
- показник через 30 хв повинен перевищувати 18 мкг/100 мл

2004

- показник через 30 хв рівень повинен перевищувати 18 мкг/100 мл

Таблиця 1. Відносний терапевтичний індекс — бальна оцінка показників, урахування значущості кожного (дослідження Німецького дерматологічного товариства)

Показник	Оцінка, бали	Значущість показника
Вазоконстрикторний ефект	0–3	4
Ефективність при atopічному дерматиті порівняно з іншими ТГКС	0–3	5
Виникнення атрофії шкіри	0–3	6
Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему — пригнічення ендogenous кортизолу	0–3	2
Алергенний потенціал	0–3	1

Таблиця 2. Відносний терапевтичний індекс топічних глюкокортикостероїдів (17)

Показник	BMV	CP	HC	HCВ	MM	MPA	PRC	TRI
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
3 Сума 1 + 2	18	27	9	14	18	18	18	18
4 Виникнення атрофії шкіри	12	12	6	6	6	6	6	12
5 Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему — пригнічення ендogenous кортизолу	2	4	2	2	2	2	2	4
6 Алергенний потенціал	1	1	1	2	1	1	1	1
7 Сума 3 + 4 + 5	15	17	9	10	9	9	9	15
8 ВТІ = (1 + 2) / (3 + 4 + 5)	1,2	1,5	1	1,4	2	2	2	1,06

Примітка. BMV — бетаметазону валерат; CP — клобетазолу пропіонат; HC — гідрокортизон; HCВ — гідрокортизону-17-бутират; MM — мометазону фууроат; MPA — метилпреднізолону ацепонат; PRC — преднікарбат; TRI — триамцинолону ацетонід.

Ми вирішили провести порівняння саме даних тесту стимуляції АКТГ та впливу на атрофію шкіри, хоча, звичайно, враховуючи дані літератури, передбачали, що атрофії не буде.

Було витримано умови забору крові (між сьомою і десятою годинами ранку), пацієнти, крім ТГКС, не вживали ні стероїдів, ні контрацептивів, не мали захворювань ендокринної системи, всі були хворі на АД середньої тяжкості, старші 3 років, усім тест проводили двічі — перед початком лікування і через два тижні. Порівняльний аналіз безпечності лікування усіх пацієнтів проводили 14 днів. Загалом у дослідженні взяли участь 60 пацієнтів (чотири групи по 15 осіб), використано оригінальний мометазону фуруат (мазь і крем) та генеричний мометазону фуруат виробництва «Фармак» (мазь і крем).

- Результати проведення тесту стимуляції АКТГ були статистично достовірно однаковими (крем-крем і мазь-мазь) як у групах, що використовували оригінальний та генеричний крем ТГКС, так і в групах, що використовували оригінальну та генеричну мазь ТГКС мометазону фуруату.

- Результати тесту в пацієнтів, що застосовували мазь, були дещо гіршими стосовно впливу на ГНС, ніж у пацієнтів, яким було призначено крем.

- Клінічна ефективність дії залежала від початкової клінічної картини.

- Вазоконстрикції в обох препаратів та форм практично не було.

- Алергійних реакцій не виявлено.

- Механізми дії, зумовлені позагеномним механізмом дії мометазону фуруату, сприяють видимій високій ефективності і швидкому настанню ефекту.

- Отримані нами результати ультразвукового сканування шкіри показали: атрофії не було в усіх групах пацієнтів.

Висновки

Аналіз показників впливу на організм для найпоширеніших ТГКС різних класів за різними класифікаціями свідчить, що немає жодного зв'язку між фактом галогенізації молекули ТГКС та профілем її безпечності. Поширений в останні десятиріччя стереотип щодо вищого профілю безпечності негалогенізованих ТГКС не має доказового підґрунтя.

Усі ТГКС найвищої активності є галогенізованими, при цьому сильні лікарські засоби останніх поколінь демонструють відмінний профіль безпечності.

Мометазону фуруат є сучасним безпечним ТГКС і стосовно безпечності впливу на ГНС має показники кращі від більшості ГКС та поступається лише флютиказону пропіонату.

Профіль безпечності мометазону фуруату виробництва «Фармак» збігається з таким оригінального мометазону фуруату.

Дослідження відображає результати застосування мометазону фуруату виробництва «Фармак», але ці результати не можуть бути використані при вивченні інших генеричних препаратів мометазону фуруату без їхніх попередніх досліджень.

Список літератури

1. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти: Пер. с англ.; 2-е издание.— М., 2009.
2. Ломоносов К.М., Игнатьев Д.В. Топические стероиды в практике дерматолога // Consilium medicum. Дерматология.— 2009.— № 2.
3. Степаненко В.І., Туркевич О.Ю., Сизон О.О., Горбенко О.В. Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3.— С. 53–63.
4. Туркевич А.Ю., Сизон О.О. Флютиказона пропіонат: ефективний і безпечний стероїд для місцевого лікування дерматозів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 1.— С. 40–50.
5. 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. 149–152.
6. 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.
7. 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.
8. Boguniewicz M. Topical treatment of atopic dermatitis // Immunol. Allergy Clin. N. Am.— 2004.— Vol. 24.— P. 631–644.
9. 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.
10. 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.
11. Cornell R.C., Stoughton R.B. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis // Arch. Dermatol.— 1985.— Vol. 121.— P. 63–67.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Elsner P., Kerscher M., Korting H.C. et al. Topische dermatotherapie mit glukokortikoiden — Therapeutischer Index // AWMF online 2003.— www.awmf-leitlinien.de: AWMF-Reg.— Nr. 013/034.1.
18. English J.S. Corticosteroid-induced contact dermatitis: A pragmatic approach // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2000.— Vol. 25.— P. 261–264.
19. Fisher D.A. Adverse effects of topical corticosteroid use // *West. J. Med.*— 1995.— Vol. 162.— P. 476.
20. 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.
21. Goossens A., Huygens S., Matura M., Degreef H. Fluticasone propionate: A rare contact sensitizer // *Eur. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 11.— P. 29–34.
22. Guidelines on the management of atopic eczema; Primary Care dermatology Society & British Association of dermatologists, 2006.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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 (AAD)/American Academy of Dermatology Association. Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 391–404.
27. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 25–29.
28. 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.
29. 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.
30. Hogger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // *Steroids.*— 1994.— Vol. 59.— P. 597–602.
31. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>.
32. 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.
33. Johnson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 1995.— Vol. 107.— P. 439–440.
34. 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.
35. Katz H.I. Topical corticosteroids // *Dermatol. Clin.*— 1995.— Vol. 13.— P. 805–815.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Krakowski A.C., Dohil M.A. Topical therapy in pediatric atopic dermatitis // *Semin. Cutan. Med. Surg.*— 2008.— Vol. 27.— P. 161–167.
41. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 62–68.
42. 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.
43. Lehman P.A., Franz T.J. Pre-Clinical Dermatology Research, PRACS Institute, Ltd., Fargo, ND Flux; In-Vitro Bioavailability of Topical Glucocorticoid Products; Stand report.— 2007.
44. 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.
45. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis // *Lancet.*— 2003.— Vol. 361.— P. 151–160.
46. 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.
47. 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.
48. Management of atopic eczema in primary care/ SIGN&NHS, National Meeting Draft 16th Sept 2009.
49. 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.
50. McKenzie A.W., Stoughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids // *Arch. Dermatol.*— 1962.— Vol. 86.— P. 608–610.
51. Norris D.A., Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 53.— P. S17–S25.
52. 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.
53. 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.
54. Phillipps G.H. Structure-activity relationships of topically active steroids: The selection of fluticasone propionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 19–23.
55. Phillipps G.H., Bailey E.J., Bain B.M. et al. Synthesis and structure-activity relationships in a series of anti-inflamma-

- tory corticosteroid analogues, halomethyl androstane-17-beta-carbothioates and 17-beta-carboselenoates // *J. Med. Chem.*— 1994.— Vol. 37.— P. 3717–3729.
56. 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.
 57. PRACTALL Consensus report. Atopic eczema in children (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. Immunol.*— 2006.— Vol. 118.— P. 152–169.
 58. 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.
 59. 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
 60. Schafer T. Prevention of atopic eczema. Evidence based guidelines // *Hautarzt.*— 2005.— Vol. 56.— P. 232–240.
 61. Sommer A. et al. Vasoconstrictive effect of topical applied corticosteroids measured by laser doppler imaging and reflectance spectroscopy // *Microvasc. Res.*— 2003.— Vol. 65.— P. 152–159.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Tan M.H., Lebwohl M., Esser A.C., Wei H. The penetration of 0.005 % fluticasone propionate ointment in eyelid skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 45.— P. 392–396.
 65. Tan M.H., Meador S.L., Singer G., Lebwohl M.G. An open-label study of the safety and efficacy of limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, in patients with atopic dermatitis of the face and intertriginous areas // *Int. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 41.— P. 804–809.
 66. 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.
 67. Venning V.A. Fluticasone propionate sensitivity in a patient with contact allergy to multiple corticosteroids // *Contact Dermatitis.*— 1995.— Vol. 33.— P. 48–49.
 68. Wiedersberg S., Leopold C.S., Guy R.H. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids // *Eur. J. Pharm. Biopharm.*— 2008.— Vol. 68.— P. 453–466.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.

А.Ю. Туркевич

Сравнение профиля безопасности некоторых топических глюкокортикостероидов на основании анализа и исследования критериев оценки относительного терапевтического индекса

В работе приведен анализ данных литературы и результаты собственных исследований в изучении вопроса безопасности ТГКС, в частности мометазона фуората, как оригинальных, так и генерических.

O.Yu. Turkevych

Comparison of the safety profile of topical corticosteroids according to the analysis and research criteria for assessing the relative therapeutic index

This paper provides an analysis of the literature data and results of the author's research to study the issue of safety of the TCS especially original and generic mometasone furoate. □



М.А. Юдін

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Досвід застосування сукупного методу корекції гіпермімічних зморщок та інволюційно зміненої шкіри обличчя

Ключові слова

Інволюційно змінена шкіра обличчя, гіперкінетичні зморшки, лазерна дермабразія, токсин ботулізму типу А.

Адекватна корекція гіперкінетичних лицевих зморщок є складним клінічним завданням. У сучасній косметологічній практиці використовуються як консервативні, так і оперативні методи, зокрема різні види косметичного масажу, електропроцедури, хімічні пілінги, ін'єкції інтактних імплантатів, хірургічне втручання та механічна дермабразія [1, 2, 5, 8, 10–14, 21–23].

Проте жоден із цих підходів не дає змоги досягти оптимального ефекту, оскільки немає прямої дії на активність мімічних м'язів [2, 4, 21].

Одним з основних методів, що забезпечують функціональний спокій мімічним м'язам за допомогою хемоденервації синаптичної щілини, є використання токсину ботулізму типу А [6, 7, 9, 11, 17–20, 24, 25]. Виразного естетичного ефекту інволюційно зміненої шкіри надають лазери нового покоління. Безперечною перевагою лазерної дермабразії є контроль за глибиною оброблення та ступенем скорочення тканин, а також стимуляція колагену короткими високоенергетичними імпульсами [3, 15, 26, 27]. Але кожен з існуючих методів впливу на стан шкіри обличчя має свої обмеження в застосуванні, протипоказання, побічні ефекти та ускладнення терапії. Ефективність існуючих методів теж не є абсолютною. Тому для отримання оптимальних клінічних результатів потрібне поєднання патогенетично обґрунтованих методів корекції інволюційно зміненої шкіри та гіперкінетичних зморщок, що за рахунок мінімізації впливу кожного з методів та синергічної дії на стан шкіри давало б клінічні переваги над сучасними мето-

дами [16]. Незважаючи на понад двадцятирічний досвід застосування ботулінотерапії та Er:YAG-лазерів у різних галузях медицини, клінічні аспекти сукупного застосування їх у дерматокосметології вивчено недостатньо, немає даних щодо впливу цих методів на колірні, просторово-геометричні та водно-ліпідні характеристики шкіри обличчя.

Крім того, немає методології сукупного застосування ботулінотерапії та Er:YAG-лазерів для косметологічної корекції.

Мета роботи — вивчити й оцінити вплив сукупної косметологічної корекції інволюційно зміненої шкіри обличчя та гіперкінетичних зморщок (ботулотоксином А з Er:YAG-лазерним випромінюванням) на параметри шкіри обличчя і розробити оптимальний протокол режиму застосування цих процедур під час корекції.

Матеріали та методи

Клінічний матеріал ґрунтується на проведених в 2006–2009 роках у Клініці доктора Юдіна спостереженнях за 48 пацієнтами (жінки — 91,7 %, чоловіки — 8,2 %, вік — від 18 до 71 років) з інволюційними змінами шкіри обличчя та мімічними статичними зморшками, які отримали лікування ботулотоксином з подальшою лазерною дермабразією. Контрольну групу становили 45 осіб (жінки — 95,6 %, чоловіки — 4,4 %, вік — від 22 до 65 років), яким ніяких процедур не проводили. Розподіл досліджених за класами інволюційних змін шкіри в групах за класифікацією О.С. Панової наведено в таблиці.

Таблиця. Розподіл досліджених за класами інволюційних змін шкіри в групах за класифікацією О.С. Панової

Група	Клас інволюційних змін шкіри		
	2А	2Б	3А
Дослідна (n = 48)	10 (20,8 %)	15 (31,3 %)	23 (47,9 %)
Контроль (n = 45)	10 (22,2 %)	19 (42,2 %)	14 (35,5 %)

З метою проведення косметологічної корекції гіперфункціональних зморщок обличчя використовували комплексний препарат токсину ботулізму типу А в лікарській формі Disport виробництва фірми Beaufour Ipsen International, Франція (реєстраційний № 432/04–300200000 від 16 липня 2004 р.). Показаннями до призначення препарату були такі косметичні недоліки: гіперкінетичні мімічні та статичні зморшки в лобовій ділянці, міжбрівній і періорбітальній зонах.

Лазерну дермабразію мімічних і статичних зморщок проводили за допомогою Er:YAG-лазерної установки FriendlyLight 1200 фірми FriendlyLight Laser Corporation (США, реєстр. № 25/95) з такими технічними характеристиками: тип лазера – Er:YAG; довжина хвилі – 2940 нм; режим випромінювання – імпульсний; енергія імпульсу – 2–8 Дж; тривалість імпульсу – 300 мс; частота повторення імпульсу – до 2 Гц.

Ступінь пігментації шкіри і колориметричних характеристик її поверхні вивчали за допомогою портативного колориметра Minolta SH-200 (Японія, реєстр. № 83/1010–74).

Профілографічне дослідження з метою оцінення геометричних характеристик мімічних зморщок здійснювали на профілографі-профілометрі моделі 250 (Росія) за методикою, регламентованою ДСТ 2789-73, у модифікації МІ 41-75. Матеріалом дослідження слугували відбитки до і після проведення косметологічних процедур зі шкіри обличчя таких топографічних зон обличчя та голови: латеральна частина навколоочної ділянки («гусяча лапка»), медіальна частина лобової ділянки, зона міжбрів'я. Для отримання зліпків із поверхні шкіри використовували еластичну, самотвердну зліплювальну масу «Ксантопреп» (Німеччина, реєстр. № 96/529), що має високий ступінь адгезії, з робочим часом затвердіння ($8 \pm 2,0$) хв. Мінімальна глибина рельєфу копіювання становила ($0,1 \pm 0,005$) мкм при інтервалі температур від +2 до +30° С з твердістю за Шором А 53–56.

Аналіз стану водно-ліпідної мантії шкіри проводили на комп'ютерному апаратному комплексі «Фарма Мульти діагност РМД 700» (Німеччина, реєстр. № 25/95) за методами корнео- і себуметрії.

Жирову складову водно-ліпідної мантії лицьової ділянки оцінювали за допомогою спе-

ціальної вимірювальної полімерної плівки площею 64 мм² і завтовшки 0,1 мм, що накладається на досліджувану ділянку знежиреної шкірної поверхні на 20 с. Рівень абсорбції шкірного сала визначали фотоелементом приладу за ступенем проникнення світла крізь полімер. Отримані результати інтерпретували за оцінною шкалою в мікрограмах на квадратний сантиметр.

Дані вивчали та опрацювали на базі відділу біомедичних досліджень Московського центру медичних технологій «НовоНексус». Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням варіаційної статистики, а також за допомогою прикладних засобів – комп'ютерних програм Excel, Matcad, Stadia.

Результати та обговорення

Для реалізації поставленої мети було вивчено та проаналізовано клінічні показники колірних характеристик шкіри обстежених, рівень мікрорельєфної структури їхньої шкірної поверхні, параметри себу- та корнеометрії. Тобто перед косметологічною корекцією інволюційно зміненої шкіри обличчя проводилося всебічне її обстеження. Косметологічні процедури та розроблений нами метод сукупного застосування токсину ботулізму типу А і високоенергетичного Er:YAG-лазерного випромінювання виконували з урахуванням індивідуальних особливостей шкіри кожного пацієнта. Повний обсяг обстеження стану шкіри обличчя повторювали після лікування для об'єктивізації результатів.

Ступінь впливу методів косметологічної корекції на колориметричні параметри здорової та інволюційно зміненої шкіри пацієнтів досліджуваних груп оцінювали за допомогою методу пігментної колориметрії. Під час вивчення колориметричних характеристик поверхні шкіри у пацієнтів різних груп уперше уточнено об'єктивні дані, які характеризують регіонарні особливості колірного тла лицьових дерматопів. У осіб контрольної групи достовірних відмінностей між досліджуваними параметрами в різні періоди не встановлено. Найбільші значення домінуючої довжини хвилі зафіксовано для міжбрів'я – 548,5 нм (26,6 % пацієнтів), найменші – для шкіри лобової зони – 581,5 нм (33,5 %). Найбільшу величину чистоти кольору Р, яка характеризує

його насиченість, зареєстровано в лобовій ділянці, що становило $(22,4 \pm 0,9) \%$.

У пацієнтів дослідної групи після косметологічної корекції виявлено вірогідне збільшення параметрів кольоровості практично в усіх досліджуваних координатних системах. Усереднений інтегральний коефіцієнт відбиття становив $38,5 \%$ (збільшився в 1,3 разу). Крім того, в пацієнтів дослідної групи через 6 міс після корекції спостерігалася істотне поліпшення координат кольоровості, клінічна складова яких характеризувалася зсувом спектральної щільності від жовто-синього тла (572 нм) до рожево-червоної частини спектра (605 нм), а також посиленням чистоти кольору Р від 21 до 30 %. Збільшення наведених показників зумовлено різною кількістю оксигемоглобіну. Встановлено вірогідне кількісне збільшення рівня ОхНб у пацієнтів дослідної групи, що пов'язано з поліпшенням трофіки тканин за рахунок нормалізації мікроциркуляторного русла після лазерної дермабразії. Середня площа діапазонів поглинання ОхНб у цих групах для фронтальної зони становила $(154 \pm 7) \text{ мм}^2$, для навколооочноямкової ділянки — $(131 \pm 6) \text{ мм}^2$, для міжбрів'я — $(202 \pm 9) \text{ мм}^2$.

У процесі оброблення даних нами висунуто робочу гіпотезу, що пояснює причинно-наслідкові зв'язки зміни кольорних параметрів у осіб, які перенесли маніпуляцію лазерної дермабразії. На нашу думку, вірогідне збільшення інтегрального коефіцієнта відбиття в дослідній групі пов'язане з клінічним ефектом, зумовленим лазерною дермабразією: мікрорельєф шкіри в разі застосування цього виду лікування вирівнюється природніше, на рівні її структури разом зі збагаченням мікроциркуляторного русла, а верхній шар шкіри потонщується. У пацієнтів дослідної групи спостерігався виразний косметичний ефект, що стосується зовнішніх характеристик кольору шкіри, а це побічно підтверджує високу ефективність запропонованої методики. Оцінку ефективності запропонованих методів лікування за суб'єктивним критерієм «здоровий, свіжий вигляд шкіри» представлено на діаграмі до і через 3 міс відносно проведеного лікування. Для побудови діаграми (рис. 1) використано суб'єктивні відомості 93 обстежених (дослідна група — 48 осіб, група контролю — 45 осіб з персоналу клініки). Очевидно, що відсоток пацієнтів дослідної групи, які мають задовільні кольорні показники після лікування, перевищує цей показник у контрольній групі в 2,01 разу, а власні початкові показники в 2,17 разу.

Уведення ботулотоксину з подальшою лазерною дермабразією потенціуює естетичний ефект кожного з цих методів, що підтверджується да-

ними проведених досліджень. Мікрорельєф шкіри в разі застосування цього виду лікування вирівнюється точніше, оскільки ботулотоксин впливає на м'язові компоненти шкіри, а лазер — на структуру поверхні шкіри в цілому.

Під час вивчення профілограм мімічних зморщок встановлено неоднорідність мікропрофілю лобової та навколооочноямкової поверхонь, що дало змогу виявити та згрупувати три основних типи профілю зморщок відповідно до класу клінічної класифікації. Рівень показників мікрорельєфу шкіри у пацієнтів контрольної і дослідної груп до лікування коливався від $(19 \pm 1,4)$ до $(45 \pm 1,2)$ мкм, за середнього значення $(33 \pm 2,4)$ мкм. Крок нерівностей профілю Sm був відносно рідким і становив $(665 \pm 22,4)$ мкм. Середньоарифметичне відхилення профілів від середньої лінії дорівнювало $(13,6 \pm 1,7)$ мкм.

Аналіз мікроструктури шкіри в осіб дослідної групи показав, що середні значення параметра Ra через три місяці після процедури зменшилися з $(7 \pm 1,3)$ до $(2,2 \pm 0,3)$ мкм. Через 6 і 12 міс спостерігався клінічний синергізм від застосування ботулотоксину та лазерної дермабразії: середній рівень зменшення чисельних величин зниження цих показників порівняно з початковими значеннями становив 2,4 %. Параметр Ra в терміни 6 і 12 міс у зоні проекції m. frontalis зменшився у 2,3 і 5,8 разу відповідно, в навколооочноямковій зоні — в 3,0 і 2,8 разу. Середні значення показника S за вертикальним профілем зменшилися на 21,1 %, за горизонтальним профілем — на 19,2 %. Через 6 міс спостережень якісні ознаки зниження параметрів шорсткості помічено у 91,3 % пацієнтів дослідної групи, при цьому у 86,6 % осіб ці ознаки мали тенденцію до збереження навіть через рік після проведення процедури. Наприклад, візуалізація мікрофотографічних зліпків виявила ефект омолодження у



Рис. 1. Відсоток пацієнтів за критерієм «здоровий вигляд шкіри» до та через 3 міс після косметологічної корекції

46-річної пацієнтки дослідної групи, який можна порівняти зі станом шкірного рельєфу 27-річної жінки групи контролю, що підтверджується структурованістю рельєфу та високою тканинною щільністю шкірної поверхні (рис. 2, 3).

Показники корнеометрії в дослідній групі через три місяці становили $(42,5 \pm 0,5)$ ОД, через 6 міс спостерігалось певне збільшення цього параметра $((43,0 \pm 1,3)$ ОД), що свідчить про активізацію метаболічних процесів у дермі і наближається до значення, зафіксованого в контрольній групі $((43,1 \pm 1,2)$ ОД). Таким чином, дослідженнями встановлено, що лазерна дермабразія істотно не впливає на параметри вологості, а відносно зниження цього показника в ранній період після корекції слід розглядати як слідову реакцію тканин після перенесеного стресу. Порівняльна оцінка динаміки змін показника TEWL показала, що запропонована методика позитивно впливає на рівні трансепідермальної втрати рідини: усереднений показник у дослідній групі знизився в 1,4 разу порівняно з контрольною групою.

Для оцінення рівня саловиділення після застосування досліджуваних методів ми провели ранжування пацієнтів за ліпотипами шкіри. Через три місяці продукція шкірного сала у пацієнтів дослідної групи зменшилася в 1,2 разу, що є наслідком впливу ботулотоксину на симпатичну іннервацію голокринових сальних залоз, зумовленого загальнобіологічною дією лазерного випромінювання, і сприяє розвитку мікроциркуляторної мережі та посиленню обмінних процесів. Клінічно отримані результати підтверджують суб'єктивні оцінки пацієнтів: на зменшення сухості та жирності шкіри в дослідній групі після лікування вказали 33,2 і 40,7 % пацієнтів відповідно, а у 26,1 % зберігався нормальний ліпотип шкіри.

На підставі результатів досліджень розроблено клінічно адаптовану схему рекомендованих мінімальних доз препарату «Діспорт», що у 86,6 % випадків дає змогу за один сеанс отримати стійкий естетичний ефект (лобна зона – 45–60 ОД, міжбрів'я – 45–60 ОД; навколоочномкова ділянка – 40–50 ОД), та з метою максимізації клінічного ефекту було опрацьовано фізико-технічні параметри поодиноких імпульсів високоенергетичного Er:YAG-лазера залежно від анатомо-морфологічних зон (лобна зона – 300 мДж і 60 Вт в імпульсі, 2–4 проходи; міжбрів'я – 250 мДж і 50 Вт в імпульсі, 2–3 проходи; навколоочномкова ділянка – 200 мДж і 40 Вт в імпульсі, 2 проходи). Косметологічна корекція із засуванням описаного методу виконується у два етапи. Спочатку проводять курс ботулотерапії, і не раніше ніж через 2 тиж – лазерну

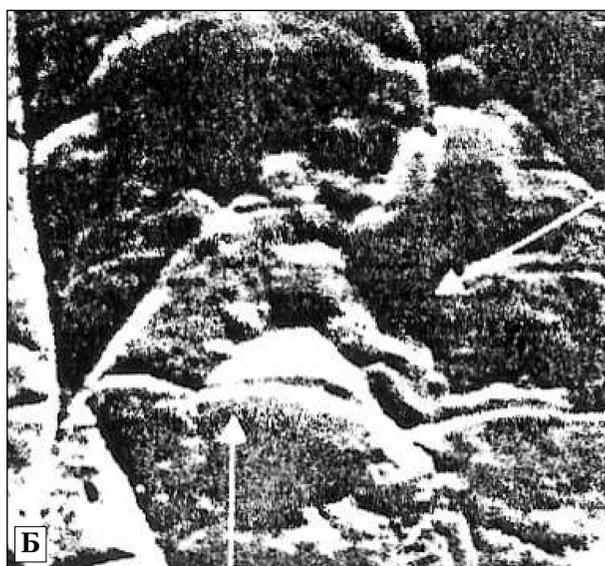
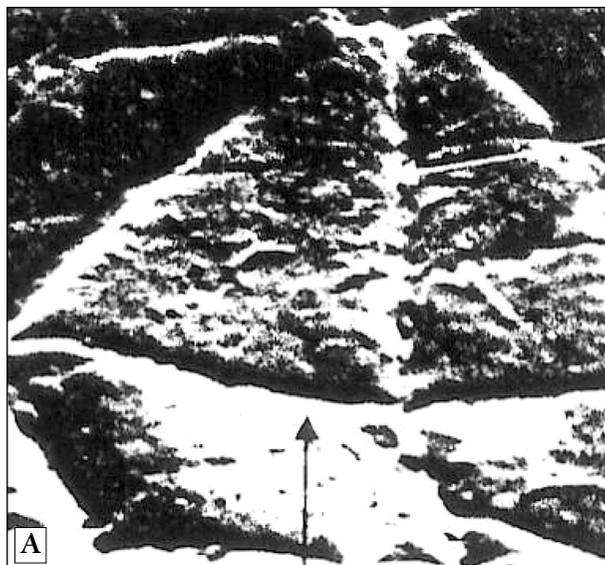


Рис. 2. Мікрофотографія ідентичних ділянок шкіри до (А) та через 12 міс після (Б) лікування 46-річної пацієнтки дослідної групи. 36. 60

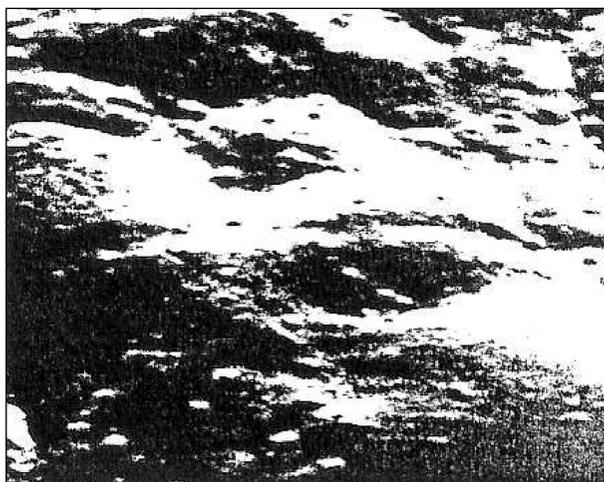


Рис. 3. Мікрофотографія ідентичної ділянки шкіри 27-річної пацієнтки контрольної групи. 36. 60

дермабразію. Повторну косметологічну корекцію інволюційних змін шкіри обличчя методом сукупного застосування ботулотоксину та Ег:YAG-лазера можна проводити не раніше ніж через 24 міс від попереднього втручання. Для підтримання отриманого ефекту показані повторні курси рекомендованих доз ботулотоксину А не раніше ніж через 5–6 міс від попереднього курсу ботулотерапії.

Таким чином, результати досліджень дають підстави вважати, що сукупне застосування високоенергетичного лазерного випромінювання з попереднім уведенням зменшених терапевтичних доз ботулотоксину є безпечним і високо-ефективним методом косметологічної корекції гіпермімічних зморщок та інволюційно зміненої шкіри, що дає змогу досягти стійкого (не менше ніж протягом 12 міс) клінічного ефекту у 89,6 % пацієнтів.

Висновки

Сукупне застосування ботулотоксину та Ег:YAG-лазера істотно поліпшує параметри кольоровості шкіри обличчя, підвищує показники чистоти кольору (Р) від 21 до 30 % зі зсувом спектральної щільності від жовто-синього фону (572 нм) до рожево-червоної частини спектра (605 нм). Метод знижує параметри мікропрофілю в 3 рази порівняно з початковим рівнем. Поєднане застосування ботулотоксину і Ег:YAG-лазера знижує трансепідермальну втрату рідини в 1,4 разу та нормалізує рівень секреції шкірного сала у 40,7 % пацієнтів. Методика введення оптимальних доз токсину ботулізму типу А для зменшення зморщок у поєднанні із запропонованими оптимальними параметрами Ег:YAG-лазерного випромінювання дає змогу досягти стійкого (не менше ніж протягом 12 міс) естетичного ефекту у 89,6 % пацієнтів.

Список літератури

1. Аравийская Е.Р. Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств для ежедневного ухода // Русск. мед. журнал: независимое издание для практикующих врачей.— 2008.— Т. 16, № 8.— С. 574–575.
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Васильев Д.В. Профилактика и коррекция возрастных изменений кожи с помощью Омега-3 ПНЖК // Экспер. и клин. дерматокосметол.— 2009.— № 3.— С. 31–35.
3. Батечко С.А. Коллагеновая реставрация стареющей кожи лица // Здоровье женщины.— 2006.— № 4.— С. 259–264.
4. Верещака В.В. Молекулярні основи патогенезу старечої в'ялості шкіри. Досягнення молодих вчених дерматовенерологів / Мат. наук.-практ. конф., 7–8 груд. 2006 р.— К., 2006.— С. 27–29.
5. 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.
6. Должикова Э.М., Шугинина Е.А., Кузьмина Т.С. и др. Анализ клинических исследований нового ботулинического токсина типа А «Лантокс» для коррекции гиперкинетических морщин // Экспер. и клин. дерматокосметол.— 2008.— № 4.— С. 7–10.
7. Забненкова О.В. Оптимизация сочетанного применения ботулинического токсина («Диспорт») и химических пилингов, лазерной шлифовки, инъекционной контурной пластики // Вестн. дерматол. и венерол.— 2007.— № 6.— С. 70–76.
8. Медведева И.И. Редермализация как метод коррекции признаков старения кожи // Клин. иммунол., алергол., инфектол.— К., 2010.— № 8.— С. 29–30.
9. Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике // Русск. мед. журн.— 2006.— Т. 14, № 23.— С. 1700–1707.
10. Панова О.С., Санчес Е.А. Дермабразия и химические пилинги в коррекции рубцов // Kosmetik international.— 2006.— № 6.— С. 22–26.
11. Панова О.С., Санчес Е.А., Забненкова О.В. Токсин ботулизма типа А (препарат «Диспорт») в лечении гипергидроза // Вестн. дерматол. и венерол.— 2006.— № 3.— С. 55–57.
12. Проценко Т.В. Інноваційні підходи до корекції вікових змін шкіри / Мат. симпозиуму «Новий погляд на проблему старіння».— Київ, 7 вересня 2006 р.
13. Суламанидзе М.А. Подтяжка мягких тканей нитями с выступающими. Побочные эффекты, осложнения // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.— 2006.— № 4.— С. 145.
14. Тимофеева-Дубовская О.Ю. Фотодинамическая терапия в коррекции инволюционных изменений кожи // Экспер. и клин. дерматокосметол.— 2009.— № 3.— С. 25–30.
15. Улитина И.В., Иванникова Е.Н., Сердюкова Н.Ф., Феденкова Л.А. Лазерное омоложение кожи. Опыт применения лазерного аппарата на парах меди «Яхрома-Мед» в дерматокосметологической практике: Тез. XI Съезда дерматовенерологов и косметологов.— Екатеринбург, 9–12 ноября 2010 г.
16. Юдін М.А. Використання токсину ботулізму типу А і високоенергетичного лазерного випромінювання в корекції гіперкінетичних зморщок та інволюційно зміненої шкіри обличчя // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 1.— С. 73–77.
17. Юцковская Я.А., Бирко О.Н., Таран М.В. Практические аспекты коррекции локального гипергидроза с применением ботулинического токсина типа А (препарат «Диспорт»): Тез. XI Съезда дерматовенерологов и косметологов.— Екатеринбург, 9–12 ноября 2010 г.
18. Aoki K.R. Future aspects of botulinum neurotoxins // J. Neural. Transm.— 2008.— Vol. 115 (4).— P. 567–573.
19. Aoki K.R., Irvine R., Gallagher C. Botox produces functional weakness in non-injected muscles adjacent to the target muscle // J. Biomech.— 2008.— Vol. 41 (4).— P. 897–902; Vol. 41 (9).— P. 2066–2067.
20. Ascher B., Talarico S., Cassuto D. et al. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit)-Part II: Wrinkles on the middle and lower face, neck and chest // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2010.— Vol. 24 (11).— P. 1285–1295. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03728.x.
21. Binder M., Urbanik A.S. Material-dependent activation in prefrontal cortex: working memory for letters and texture patterns-initial observations // Radiology.— 2006.— Vol. 238 (1).— P. 256–263.

22. Burgess C.M., Lowe N.J. New fill for skin augmentation: a new filler or failure? // *Dermatol. Surg.*— 2005.— Vol. 31 (7).— P. 772–776; 2006.— Vol. 32 (12).— P. 1530–1532.
23. Carruthers A., Bogle M., Carruthers J.D. et al. A randomized, evaluator-blinded, two-center study of the safety and effect of volume on the diffusion and efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of lateral orbital rhytides // *Dermatol. Surg.*— 2007.— Vol. 33 (5).— P. 567–571.
24. Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results // *Eur. J. Neurol.*— 2009.— Vol. 16.— P. 2–5.
25. Lowe N.J., Lowe P.L., St Clair Roberts J.A. Phase IIa open-label dose-escalation pilot study using callogeneic human dermal fibroblasts for nasolabial folds // *Dermatol. Surg.*— 2010.— Vol. 36 (10).— P. 1578–1585. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01686.x.
26. Manuskiatti W., Siriphukpong S., Varothai S. et al. Effect of pulse width of a variable square pulse (VSP) erbium:YAG laser on the treatment outcome of periorbital wrinkles in Asians // *Int. J. Dermatol.*— 2010.— Vol. 49 (2).— P. 2006.
27. Wanitphakdeedecha R., Manuskiatti W., Siriphukpong S., Chen T.M. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium: yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing // *Dermatol. Surg.*— 2009.— Vol. 35 (9).— P. 1376–1383.

М.А. Юдин

Опыт применения совокупного метода коррекции гипермимических морщин и инволюционно измененной кожи лица

Совокупное применение ботулотоксина и Er:YAG-лазера существенно улучшает параметры цветности кожи лица, повышая показатели чистоты цвета (P) от 21 до 30 % со сдвигом спектральной плотности от желто-синего фона (572 нм) к розово-красной части спектра (605 нм). Метод снижает параметры микропрофиля в 3 раза. Совместное применение ботулотоксина и Er:YAG-лазера обеспечивает возобновление гидратации эпидермиса, снижает трансэпидермальную потерю жидкости в 1,4 раза и нормализует уровень секреции кожного жира у 40,7 % пациентов. Разработанная методика введения оптимальных доз токсина ботулизма типа А для уменьшения морщин в сочетании с предложенными оптимальными параметрами Er:YAG-лазерного излучения позволяет получить стойкий (не менее чем 12 мес) эстетический эффект у 89,6 % пациентов.

М.А. Yudin

An experience of cumulative method of hypermimical wrinkles and evolutionary changed skin of the face correction

The combined injection of Botulinum toxin A and Er:YAG- laser improves the parameters of coloured of a skin cover of person, promoting the indexes of cleanness of color (P) from 21 % to 30 % with the change of spectral closeness from yellow dark blue to the background (572 nm) to pink red parts of spectrum (605 nm), reduces the parameters of of mikroprofile in 3.0 time. This method is provided by proceeding in hydration of epidermis, reduces the transdermal loss of liquid in 1.4 times and normalizes the level of secretion of sebum in 40.7 % patients. The use of minimum doses of Botulinum toxin A with the optimum parameters of Er:YAG-laser enables to get a proof (not less than 12 months) aesthetically beautiful effect in 89.6 % patients.



Л.А. Болотная, Е.С. Шмелькова, Е.И. Сарян
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Место «Ламикона» в терапии дерматофитий

Ключевые слова

Дерматофитии, антимикотики, «Ламикон».

Распространенность микозов (болезней, вызываемых патогенными и условно-патогенными грибами) довольно велика, на их долю приходится до 37–42 % всех болезней кожи и ногтей. Тенденции роста заболеваемости последнее время способствует увеличение в возрастной структуре населения лиц пожилого и старческого возраста, среди которых количество больных микозами достигает 50 %. Этот контингент является постоянным источником распространения инфекции, особенно при внутрисемейном пути ее передачи, который сегодня, по данным эпидемиологических исследований, отмечается у 28 % пациентов молодого и среднего возраста [1, 6, 12]. Важный аспект в дерматологической практике — ассоциация с микозами других патологических состояний кожи: алергодерматозов, вирусных, бактериальных инфекций. У лиц, длительно страдающих дерматофитиями, аллергический дерматит развивается в 3 раза чаще, а лекарственная аллергия — в 4 раза. Клиницистам хорошо известно, что при микозе стоп нередким осложнением является присоединение рецидивирующего рожистого воспаления с последующим развитием лимфостаза и элевантиазом, а подошвенные бородавки регистрируются в 4 раза чаще, чем в популяции. У 20–30 % больных, страдающих распространенными хроническими дерматозами (псориазом, наследственными кератозами, экземой), микозы, прежде всего микозы стоп, выступают в качестве второй болезни, ухудшая течение основного дерматоза [8, 25].

Дерматофитии — микозы, вызываемые патогенными грибами рода *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*, поражают кожу, обычно в пределах эпидермиса, и ее придатки (волосы и ногти). Вирулентность дерматофитов неодинакова. Первое место по распространенности и степени

контагиозности для человека занимает *T. rubrum*, второе (в различной степени выраженности в определенных условиях) — *M. canis*, *E. floccosum*, *T. mentagrophytes* и *T. tonsurans*. Дерматофиты имеют различную способность избирательно поражать те или иные кератиносодержащие структуры кожи человека [9, 15, 19]. Трихофитоны в равной степени поражают роговой слой эпидермиса, волосы, ногти; микроспорумы предпочитают кожу и волосы, изредка поражают ногти; эпидермофитон инфицирует только гладкую кожу. Клиническая картина вызываемых дерматофитами микозов также весьма разнообразна. Она определяется местом инокуляции гриба, особенностями его расположения в волосе, характером воспалительной реакции со стороны кожи в ответ на внедрение гриба, экологическими особенностями возбудителя, родом и видом гриба [7, 10, 28].

Росту дерматофитий способствует увеличение в популяции количества лиц с иммунодефицитными состояниями врожденного или приобретенного характера (СПИД, атопические состояния, длительный прием иммуносупрессивных препаратов). Ухудшение экологической обстановки, материальных и социальных условий существования для большинства населения привело к росту фоновых соматических состояний, предрасполагающих к развитию микозов (гиповитаминозы, анемия, алкоголизм, наркомания, хронические бактериальные, вирусные инфекции, длительные психоэмоциональные и физические стрессы). Неослабевающие тенденции к увеличению количества больных с эндокринно-обменной, костно-суставной патологией и сосудистыми заболеваниями нижних конечностей также способствуют развитию микозов, прежде всего микозов стоп.

Грибковые поражения ногтей относятся к наиболее распространенным заболеваниям, они встречаются фактически у каждого пятого — десятого жителя Земли, а среди лиц старше 65 лет — почти у 80 % [22, 23, 29]. По данным исследований А.Ю. Сергеева и Ю.В. Сергеева [17, 18], три четверти всех регистрируемых форм дерматофитий приходится на онихомикозы и микозы стоп. Среди достоверно предрасполагающих к онихомикозу факторов у взрослых на первом месте стоят заболевания сосудов (21 %), на втором — ожирение (16 %) и на третьем — патология стопы (15 %) [16, 21]. Микозы стоп отмечаются почти у трети больных при таком часто встречающемся в настоящее время заболевании, как сахарный диабет, особенно часто при синдроме диабетической стопы. У пациентов среднего и старшего возраста перманентное травмирование кожи и ногтей стоп при плоскостопии и мозолях, *hallux valgus*, остеоартрозах способствует внедрению патогенных грибов при посещении столь популярных сегодня бассейнов, бань, саун, спортивных клубов, фитнес-центров. У детей и подростков заражению микозом способствует постоянная травматизация и потливость при занятиях спортом и сухость кожи при атопическом статусе.

Онихомикозы и микозы стоп характеризуются длительным, упорным течением с периодами обострений (в основном в теплое время года) и ремиссий — в холодное. Основную часть микозов стоп составляет руброфития. На ее долю приходится от 70 до 90 % регистрируемых в нашей стране случаев грибковых заболеваний стоп. Значительно реже — от 10 до 30 % — причиной микозов стоп является эпидермофития. У одной пятой части больных, длительно страдающих микозами стоп, инфекционный процесс переходит на кожу и ногтевые пластинки кистей. При этом сначала поражается одна из ладоней, а затем и вторая.

Сохраняется актуальность проблемы поражения микотической инфекцией волос (микроспория, трихофития). Это связано с тем, что данная форма микоза, во-первых, наиболее часто диагностируется несвоевременно, поэтому больные представляют опасность в эпидемиологическом плане, во-вторых, терапия микозов волосистой части головы сопряжена с определенными сложностями. На долю микроспории, одного из распространенных высококонтагиозных заболеваний, приходится значительная часть дерматофитий с поражением волос. Возбудителями микроспории могут быть антропофильные (*M. ferrugineum*, *M. audouinii*), а также зоофильные грибы (*M. canis*, *M. distorcium*). Заражение происходит при непосредственном контакте с животны-

ми (больные кошки или собаки) или через предметы (волосы, чешуйки кожи), содержащие *M. canis* [13, 34]. Микроспория волосистой части головы встречается, главным образом, у детей в возрасте от 1 года до 14 лет; взрослые болеют редко (преимущественно молодые женщины). Редкость заболевания микроспорией взрослых, особенно с поражением волосистой части головы, и обычно наступающее спонтанное выздоровление при начале в пубертатном периоде объясняется наличием в волосах взрослых людей фунгистатических органических кислот [2, 14].

Высокая заболеваемость микозами, обусловленными не только дерматофитами, но нередко и смешанной флорой, упорное хроническое течение, разнообразие клинических проявлений с вовлечением в патологический процесс кожи и ее придатков, необходимость длительного лечения, развитие лекарственной устойчивости делают особенно актуальной проблему выбора антимикотических средств системного и наружного действия с учетом этиологии, клинической формы и распространенности заболевания, а также наличия сопутствующих заболеваний.

В настоящее время арсенал антимикотических препаратов для системной и местной терапии довольно широк, этот список постоянно пополняется. Современным принципом лечения дерматомикозов кожи является применение препаратов, действие которых направлено на уничтожение или торможение размножения этиологического агента — патогенного гриба в пораженной коже, ногтях или волосах. С полным основанием можно утверждать, что только этиотропная терапия является эффективным подходом к лечению грибковых заболеваний кожи. Этиотропная терапия может проводиться в виде системной, местной или комбинированной. Так, показанием для приема системных антимикотиков являются очаги микоза (микроспории, трихофитии) на волосистой части головы, множественные очаги поражения на гладкой коже туловища и конечностей, ограниченные очаги на гладкой коже с обнаружением пораженных пушковых волос [3, 20, 30]. Системное применение препаратов гарантирует проникновение препарата в пораженные структуры кожи, волосы и ногти. Показано, что включение системных противогрибковых препаратов в комплексное лечение больных микозами в три раза повышает процент излечения по сравнению с терапией наружными антимикотиками. При этом транспорт лекарственного вещества осуществляется тремя путями: через кровь при пассивной диффузии, путем внедрения в кератиноциты базального слоя и главным образом — путем экскреции сальными и

потовыми железами. Таким образом, происходит постепенное накопление антимикотика в эпидермисе, в волосе и матриксе ногтя в концентрациях, намного превосходящих минимальные подавляющие концентрации для роста гриба. Благодаря характерным для этих препаратов свойствам липофильности и кератофильности антимикотики способны длительно накапливаться и оставаться в конечных «пунктах» своего «маршрута» — коже и ее придатках, а также медленно выводиться после окончания приема лекарства, при этом сохраняя минимально подавляющие концентрации [24, 27].

По типу действия на возбудителя противогрибковые препараты делятся на фунгицидные и фунгистатические, по источнику получения — на синтетические и природные. Антимикотики системного назначения условно разделяются на пять больших групп: противогрибковые антибиотики, азольные соединения, аллиламиновые производные, производные 5-флюороцитозина, йодсодержащие препараты. В современной клинической практике в основном применяют препараты первых трех групп. При этом спектр противогрибкового действия у разных групп значительно отличается. Азольные, аллиламиновые соединения являются антимикотиками широкого спектра действия, так как активны в отношении большинства патогенных грибов. Диапазон действия противогрибковых антибиотиков весьма ограничен. Например, гризеофульвин действует только на дерматофиты, а нистатин, леворин — только на грибы рода *Candida*. На сегодняшний день в лечении больных микозами широко применяются пять системных антимикотических препаратов: тербинафин, гризеофульвин, кетоконазол, итраконазол и флуконазол.

Гризеофульвин длительное время (в течение 40 лет) был единственным противогрибковым препаратом для общего применения. Оказывает фунгистатическое действие, блокируя деление и созревание ядер грибковой клетки, а также, связываясь с микротрубочками цитоплазмы, нарушает внутриклеточный транспорт различных веществ, в том числе компонентов клеточной стенки. Гризеофульвин активен только в отношении грибов-дерматофитов. Вследствие неодинаковой адсорбции препарата в пищеварительном канале уровень гризеофульвина в сыворотке крови колеблется, и для поддержания минимальной подавляющей концентрации требуется постоянный прием препарата в течение нескольких месяцев в довольно высоких дозах. Существенный недостаток препарата — и его низкая кератофильность. В связи с этим монотерапия гризеофульвином имеет весьма низкую эффективность:

при микозе стоп излечение достигают не более 40 % больных, при генерализованной руброфитии — 59 %. К отрицательным свойствам гризеофульвина относятся его аллергические, нейро- и нефротоксические, фотосенсибилизирующие, канцерогенные, тератогенные, эмбриотоксические эффекты, а также снижение быстроты и точности адаптивных реакций у детей [5, 27, 32].

Кетоконазол (первый системный антимикотик из группы азолов) обладает фунгистатическим и фунгицидным действием в отношении широкого спектра возбудителей микозов: дерматофитов, дрожжевых и плесневых грибов. Клинические результаты применения кетоконазола показали, что препарат подавляет не только 14α-диметилазу грибковых клеток, но и аналогичный фермент самого человека. У больных в процессе лечения выявлялись значительные нарушения в синтезе холестерина, простагландинов, мужских и женских половых гормонов, гормонов коры надпочечников, что неизбежно отражалось на эндокринологическом статусе в виде снижения либидо, потенции, развития гинекомастии. Кроме того, оказалось, что препарат обладает выраженным гепатотоксическим действием. При назначении кетоконазола необходимо учитывать его возможное взаимодействие со многими фармакологическими препаратами (антигистаминные средства, непрямые антикоагулянты), побочные эффекты (тошнота, рвота, снижение аппетита). Монотерапия обеспечивает излечение только 34–42 % больных микозами стоп, комбинированная терапия повышает эффективность лечения до 86 %, при этом побочные действия и осложнения отмечаются в 25 % случаев.

По сравнению с кетоконазолом итраконазол (также представитель азолов) обладает меньшей токсичностью вследствие меньшей способности к лекарственным взаимодействиям. Гепатотоксичность препарата также значительно ниже по сравнению с кетоконазолом и гризеофульвином. Фармакокинетические особенности препарата выгодно отличают его от других системных антимикотиков. При соблюдении рекомендаций по приему почти полностью всасывается в кишечнике. Препарат быстро поступает в различные ткани и органы, где накапливается в концентрациях, превосходящих плазменную. Липофильность препарата способствует большему его накоплению в сально-волосных фолликулах и на себорейных участках кожи. Препарат активен в отношении дерматофитов, дрожжевых, плесневых и диморфных грибов, а также возбудителей разноцветного лишая и глубоких микозов. Он является базовым препаратом в лечении тяжелых, системных, оппортунистических и глубо-

ких микозов. При назначении итраконазола побочные реакции развивались у 7–12,5 % больных, особенно при длительном приеме и при увеличении доз препарата в два раза. Чаще всего (5,2 % случаев) отмечались тошнота, дискомфорт и боль в области живота, чувство переполнения желудка, запоры. У ряда больных наблюдалось преходящее повышение уровня печеночных трансаминаз.

Тербинафин относится к принципиально новому классу синтетических противогрибковых препаратов аллиламиновой группы. По сравнению с другими антимикотиками тербинафин действует на самых ранних стадиях стерольного метаболизма цитоплазматической мембраны грибковых клеток — на уровне скваленового эпоксидазного цикла, подавляя фермент сквален-эпоксидазу. Фунгистатический эффект связан с торможением образования основного компонента клеточной стенки гриба — эргостерола, фунгицидное действие препарата обусловлено накоплением больших количеств сквалена, разрушающих мембрану грибов. К неоспоримым преимуществам препарата относятся его высокая специфичность и избирательность действия именно на грибковые клетки, так как скваленовая эпоксидаза грибов в 10 000 раз чувствительнее к тербинафину, чем аналогичный фермент человека. Тербинафин не действует на синтез стероидогенных структур человека, так как не взаимодействует с ферментом 14а-диметилазой. Из-за того, что скваленовая эпоксидаза не относится к энзимам цитохрома Р450, тербинафин слабо взаимодействует с медикаментами, метаболизирующимися этой энзимной системой. Поэтому препарат можно назначать пациентам, имеющим сопутствующую соматическую патологию и принимающим другие медикаменты. Препарат хорошо всасывается в пищеварительном канале, не требуя никаких условий приема, через 2 часа адсорбируется более 70 % препарата. Тербинафин поступает в ткани путем экскреции сальными железами и простой диффузии. К особым путям распространения (благодаря его липофильности) относится лимфатический транспорт, что позволяет препарату быстро достигать инфильтративно-нагноительных очагов поражения при осложненных формах дерматофитий. Выраженная липофильность тербинафина обеспечивает накопление в тканях, богатых кератином и/или липидами: в дерме, роговом слое кожи, волосяных фолликулах, ногтях и волосах. Через 2 недели начала лечения концентрация препарата в роговом слое значительно превышает терапевтические значения и длительно сохраняется на высоком уровне после прекраще-

ния приема. Тербинафин активен в отношении прежде всего дерматофитов, а также некоторых видов дрожжеподобных грибов, менее — в отношении плесневых грибов и возбудителей глубоких микозов. Препарат используют клиницисты всего мира более двадцати лет, он является непревзойденным при дерматофитиях кожи и ногтей (излечение 78,3–100 %). Высокая терапевтическая эффективность антимикотика сочетается с высокой безопасностью, так как он имеет наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию в отношении дерматофитов по сравнению с системными антимикотиками азольной группы [4, 11, 31, 33].

На украинском рынке тербинафин представлен в нескольких формах: таблетки, крем и спрей 1 % с торговым названием «Ламикон». Проведенные в нашей стране многочисленные исследования эффективности препарата показали, что при его назначении в дозе 250 мг/сут в течение двух недель у 100 % больных регрессировали микотические очаги на коже, через 6–8 недель у 92,6–94 % больных излечивался онихомикоз кистей, а через 9–12 недель — онихомикоз стоп. Высокие терапевтические возможности «Ламикона» выявлены и у больных трихомикозами. При артропозной и зоофильной трихофитиях, инфильтративно-нагноительной микроспории с 4–8-недельными курсами лечения санации очагов достигали у 90–93 % больных. Повышение суточной дозы тербинафина на 50 % по сравнению с традиционной позволило достичь клинико-микологического излечения у большего процента больных (86 %) в сравнении с традиционной схемой лечения (77,8 %). Детям, больным микроспорией волосистой части головы и/или гладкой кожи, назначают «Ламикон» с учетом массы больного (таблица).

Местное лечение является неотъемлемой частью терапии любого грибкового заболевания, может применяться в качестве монотерапии, например, при лечении микозов стоп без пораже-

Таблица. Суточная доза «Ламикона» при лечении больных микроспорией, мг

Масса тела	Микроспория гладкой кожи	Микроспория волосистой части головы и/или гладкой кожи с поражением пушковых волос
До 20 кг	62,5	94
20–40 кг	125	187
Более 40 кг, взрослые	250	250

ния ногтей, а также в качестве сочетанной терапии с системными антимикотиками при онихомикозе.

Фунгицидное действие «Ламикона» превосходит фунгистатическое, вследствие чего при его наружном применении наблюдается высокий процент излечения широкого спектра грибковых заболеваний всего за 1–2 недели, причем микологическое выздоровление у большинства пациентов наблюдается раньше клинического. Благодаря липофильным и кератофильным свойствам тербинафин сохраняет в коже фармакологическую активность в течение длительного времени.

«Ламикон» (крем и спрей 1 %) разрешен к применению у взрослых и детей старше 12 лет. Крем содержит осмотически активную эмульсионную основу, поэтому хорошо смягчает кожу и умеренно поглощает экссудат. Смягчающий эффект эмульсионной основы крема дополняется мягким кератолитическим действием гидроксида натрия, который размягчает кератин огрубевших участков кожи, облегчая проникновение тербинафина в очаги поражения. Поэтому его следует рекомендовать при грибковых поражениях с сухими трещинами, эрозиями, мацерацией кожи (в области груди, паха, перианальной области), а также в острую стадию процесса, когда пациенты предъявляют жалобы на местную эритему, боль, микротрещины, мокнутие. Применение кремов более предпочтительно по сравнению с мазями на жирных основах, так как микотические поражения сочетаются с кокковой флорой, а мази плохо абсорбируются кожей и создают «пленку», способствующую развитию патогенной флоры.

Спрей «Ламикон» рекомендуется при поражениях волосистой части головы, стоп, межпальцевых складок, крупных складок кожи у тучных людей, в случае необходимости нанесения на труднодоступные места и для быстрой обработки большой поверхности кожи. Спрей содержит бензойную кислоту и осмоактивные компоненты (пропиленгликоль и цетомакрогол), поэтому при нанесении оказывает подсушивающее действие, что с успехом может быть использовано при микозах стоп с гипергидрозом кожи (повышенной потливостью). Простота и быстрота нанесения спрея «Ламикон» позволяет рекомендовать его для профилактики грибковых инфекций при посещении общественных мест, что особенно актуально в летний период. При использовании спрея в течение недели концентрация тербинафина в клетках эпидермиса остается достаточной для гибели возбудителей дерматомикозов еще 7 дней, что уменьшает частоту рецидивов грибковой инфекции, а значит, снижает затраты на лечение.

Выводы

Таким образом, высокая терапевтическая эффективность, особенно в отношении основных возбудителей микозов кожи, волос, ногтей, высокий профиль безопасности, высокий уровень адсорбции, превосходные фармакокинетические свойства, практическое отсутствие резистентности грибов к антимикотику, возможность использования вместе с другими лекарствами, удобный для пациента режим приема делают тербинафин («Ламикон») препаратом первого выбора для лечения больных дерматомикозами.

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. Антонов В.Б. Лечение микозов стоп и онихомикозов: Рекомендации для врачей.— М., 2006.
4. Дудченко М.О. Використання препарату «Ламікон» (тербінафін) у лікуванні дерматомикозів, оніхомікозів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 1.— С. 70–72.
5. Евсеенко И.А. Ламизил в детской дерматологической практике (обзор) // Мед. панорама.— 2004.— № 6 (41).— С. 35–39.
6. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. Дерматомикозы, или поверхностные микозы кожи и ее придатков-волос и ногтей. Лабораторная диагностика // Пробл. мед. микол.— 2008.— Т. 10, № 1.— С. 27–34.
7. Корсунская И.М. Микроспория: Учебное пособие.— М.: РМАПО, 2001.— 31 с.
8. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. Этиология, клиника, лечение дерматомикозов у больных сахарным диабетом // Пробл. мед. микол.— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 13–18.
9. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии.— М., 2001.— С. 21–25.
10. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В., Пятикоп И.А. Микроспория сегодня: эпидемиология, особенности клиники, диагностики, лечения // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 2.— С. 43–47.
11. «Ламикон» в терапии микозов кожи / В.Г. Коляденко, Д.Я. Головченко, А.В. Павлишин, Л.Н. Паденко, Е.А. Кирилок // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 3.— С. 85–86.
12. Лещенко В.М. Морфология, физиология, экология грибов (принципиальные положения) // *Materiamedica*.— 1997.— № 2.— С. 5–9.
13. Потекаев Н.Н. К клинике и терапии микроспории // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 69–72.
14. Потекаев Н.С., Плиева А.Р., Шкробец С.В. Микроспория взрослых // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 4.— С. 19–21.

15. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы.— СПб: Издательский дом СПб-МАПО, 2003.— 159 с.
16. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— 2003.— 440 с.
17. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: Бинош, 2008.— 280 с.
18. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? // Успехи медицинской микологии.— 2003.— Т. 2.— С. 154—155.
19. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофиты: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека // Consilium medicum. Дерматология.— 2008.— № 1.— С. 30—35.
20. Степанова Ж.В., Новоселов А.Ю., Воробьев И.А. и др. Результаты клинического изучения 1 % крема «Тербизил» при лечении микозов гладкой кожи // Consilium medicum. Прилож. «Дерматовенерология».— 2004.— С. 5—7.
21. Тарасенко Г.Н. Современные аспекты практической микологии // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2006.— № 6.— С. 49—61.
22. Ткач В.Є., Ткач І.Л. Порівняльна оцінка ефективності та вартості лікування оніхомікозів різними препаратами групи тербінафіну // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1.— С. 69—70.
23. Федотов В.П., Лещенко В.М., Кубась В.Г. Актуальные вопросы дерматофитий // Дерматол., косметол., сексопатол.— 2000.— № 2 (4).— С. 7—10.
24. Халдин А.А., Цыкин А.А., Изюмова И.М. Клинико-этиологическая эффективность 1 % спрея Ламизил при лечении грибковых поражений крупных складок кожи // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2007.— № 1.— С. 56—61.
25. Chen S.C.A., Sorrell T.C. New Drugs, Old Drugs. Antifungal agents // Med. J. Austral.— 2007.— Vol. 187, N 7.— P. 404—409.
26. Cribier B.J., Bakshi R. Terbinafin in treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections // Br. J. Dermatol.— 2004.— Vol. 150.— P. 414—420.
27. Favrot C., Zaugg N. Incidence, immunity and treatment of feline dermatophytosis // Schweiz Arch. Tierheilkd.— 2005.— Vol. 147, N 5.— P. 205—212.
28. Garcia-Martos P., Ruiz-Aragon J., Garcia-Aguado L., Lanares V. Dermatophytoses dueto *Microsporum gypseum*: report of feightcases and literaturereview // Rev. Iberoam. Micol.— 2004.— Vol. 21.— P. 147—149.
29. Gupta A.K. Dermatophytes: diagnosis and tetment // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 54, N 6.— P. 1050—1055.
30. Kienzler J.L., Queille-Roussel C., Mugglstone C. et al. Stratum corneum pharmacokinetics of a novel formulation for single dose treatment in dermatophytosis // JEADV.— 2005.— Vol. 19 (suppl. 2).— P. 24—27.
31. Koumantaki-Mathioudaki E., Devliotou-Panagiotidou D., Rallis E. et al. Is itraconazole the treatment of choice in *Microsporum canis* tineacapitis // Drugs Exp. Clin. Res.— 2005.— Vol. 31 (suppl.) — P. 11—15.
32. Nolting S., Brautigam M. The clinical meaning of terbinafine, santimicrobial activity // Br. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 126 (suppl. 39).— P. 56—60.
33. Petranyi G., Meingassner J.G., Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine in vitro // Antimicrob. Agents Chemoth.— 1987.— Vol. 31, N 9.— P. 1365—1368.
34. Wisuthsarewong W. Treatment of tineacapitis caused by *Microsporum ferrugineum* with itraconazole // J. Med. Assoc. Thai.— 2005.— Vol. 88 (suppl. 8).— S. 72—79.

Л.А. Болотна, К.С. Шмелькова, О.І. Саріан

Місце «Ламікону» в терапії дерматофітій

Представлено дані про поширеність і деякі особливості клінічних виявів дерматофітій, а також причини цих захворювань. Головну увагу приділено оцінці клініко-етіологічної ефективності різних форм «Ламікону» при грибкових ураженнях шкіри.

L.A. Bolotnaya, E.S. Shmelkova, E.I. Sarian

The place of Lamikon in the therapy of the dermatophytosis

The information about the prevalence and some clinical specialties of the dermatophytosis, and also the information about the causes of this disease are presented. The main consideration is given to the evaluation of the clinical and aetiological efficiency of different forms of *Lamikon* during the treatment of the fungus skin lesions. □



О.С. Имамов, Н.Д. Икрамова
Ташкентская медицинская академия

Комплексная терапия больных микозом стоп старших возрастных групп

Ключевые слова

Микоз стоп, ферменты метаболизма, микологическая негитивация.

В связи с увеличением средней продолжительности жизни людей во всем мире в последние годы все больше внимания уделяется вопросам геронтологии и гериатрии. По оценкам специалистов ООН, в 2001 году в мире насчитывалось 125 млн лиц позднего пожилого возраста, а численность населения в возрасте 80 лет и старше увеличилась на 54 % [9]. В XX веке количество пожилых людей в развитых странах мира возросло примерно с 4 до 13 % [2, 6].

Биологическая значимость того или иного процесса в живых клетках становится общепризнанной обычно после того, как обнаруживаются специальные ферментативные системы, регулирующие этот процесс. При старении человека биохимический состав соединительной ткани претерпевает качественные и количественные изменения, в частности увеличивается неупорядоченность коллагеновых волокон, меняется состав и уменьшается количество протеогликанов, нарушается ионное равновесие тканей [14, 18], что может отображаться на клинических вариантах микоза стоп.

Несмотря на широкий выбор средств этиотропной терапии, вопрос повышения эффективности лечения микозов стоп и ониомикозов у пациентов пожилого и старческого возраста до сих пор остается недостаточно изученным.

Одной из наиболее сложных проблем в микологии является лечение микозов стоп и ониомикозов у лиц преклонного возраста. Это обусловлено серьезными сопутствующими заболеваниями, приводящими к торпидному течению грибковой инфекции, что дает основания отнести этих лиц к группе риска [3]. Для пациентов позднего пожилого возраста характерен ряд со-

путствующих заболеваний: сердечная недостаточность, заболевания почек, печеночная недостаточность, хронические обструктивные заболевания легких, гипертензия, сахарный диабет [9].

Лечение микозов стоп у людей пожилого и старческого возраста, обремененных разнообразными заболеваниями, требует особой осмотрительности. Как правило, терапия должна включать санацию ониомикозов, так как у этой категории больных он, за редким исключением, является постоянным спутником микозов стоп [10, 11].

Общепринятые методы лечения предусматривают применение противогрибковых препаратов и местных кератолитических средств [5, 13, 15, 16, 17, 19]. Широкое использование этой схемы у больных пожилого и старческого возраста имеет относительное противопоказание, так как под действием кератолитических средств повреждается целостность прилежащих к ногтевой пластине тканей и резко возрастает риск развития осложнений стопы. К тому же эффективность традиционной терапии часто бывает невысока. Эти обстоятельства диктуют необходимость назначения комбинированного лечения микозов стоп с применением системного и местного антимикотика. Однако у больных пожилого и старческого возраста, кроме эффективности антимикотических препаратов, большое значение имеет вопрос безопасности их применения.

Изложенное выше свидетельствует о целесообразности дальнейшего совершенствования методики лечения больных микозами стоп и ониомикозов пожилого и старческого возраста для повышения терапевтической эффективности и минимизации побочных эффектов.

Цель работы — исследование терапевтической эффективности препаратов «ВитаЦинк» и «ФарГалс» в комплексной терапии больных микозами стоп пожилого и старческого возраста с учетом метаболических нарушений организма.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 115 больных микозом стоп: из них в возрасте до 60 лет было 14 (12,2 %), 61–70 лет — 28 (24,3 %), 71–80 лет — 29 (25,2 %) и 81–90 лет — 44 (38,3 %) пациента.

Давность заболевания составила от 1 года до 40 лет: от 1 до 5 лет — у 43 (37,4 %), от 6 до 10 лет — у 52 (45,2 %) и свыше 10 лет — у 20 (17,4 %) больных.

По результатам анализа распределения больных по клиническим формам микоза стоп сквамозная форма была диагностирована у 84 (73 %), интертригинозная — у 23 (20 %) и дисгидротическая — у 8 (7 %) больных. Следует отметить, что у всех обследованных микоз стоп сочетался с онихомикозом ногтей стоп и в 23 (20 %) случаях — с онихомикозом ногтей пальцев ног и рук.

Содержание гексоз и гексозаминов в периферической крови определяли методом А. Готтшалка [4], сиаловых кислот — методом Л.И. Линевики [7], С-реактивного белка — методом В.В. Меньшикова и соавт. [8], гексуриновой кислоты в моче — методом Дише [1], свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови и моче — методом П.Н. Шараева [12].

Результаты и обсуждение

Исследования проведены у 66 больных микозом стоп пожилого и старческого возраста. Для контроля использованы данные 16 практически здоровых лиц аналогичного возраста.

Результаты исследования показателей метаболизма соединительной ткани показали, что в сыворотке крови у больных микозом стоп пожилого и старческого возраста отмечается статис-

тически достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания гексозаминов, гексоз, сиаловых кислот, оксипролина и С-реактивного белка (С-РБ) по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Анализ состояния показателей метаболизма соединительной ткани в моче свидетельствует, что у больных микозом стоп пожилого и старческого возраста количество гексуриновой кислоты и оксипролина в среднем составляло $(4,84 \pm 0,11)$ мг/л и $(46,48 \pm 0,65)$ мг/сут при $(3,14 \pm 0,12)$ мг/л и $(24,12 \pm 1,36)$ мг/сут соответственно в контроле. Это указывает на статистически достоверное повышение содержания как гексуриновой кислоты, так и оксипролина у больных микозом стоп пожилого и старческого возраста по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Изложенные факты показывают, что при микозе стоп в пожилом и старческом возрасте отмечаются нарушения в процессах метаболизма соединительной ткани, что может быть использовано в разработке патогенетической терапии микоза.

В дальнейших исследованиях было изучено состояние показателей метаболизма соединительной ткани у больных микозами стоп в зависимости от клинической формы заболевания: сквамозная форма — у 39 больных, интертригинозная — у 19 и дисгидротическая — у 8 пациентов.

Исследования показали, что при всех формах микоза в сыворотке крови достоверно увеличено содержание гексозаминов, гексоз, сиаловых кислот, оксипролина. Следует подчеркнуть, что наиболее выраженное повышение содержания в сыворотке крови изученных ферментов наблюдалось именно при дисгидротической форме микоза стоп.

Если у больных со сквамозной формой микоза стоп содержание в моче гексуриновой кислоты и оксипролина в среднем составило $(4,54 \pm 0,09)$ г/л и $(43,38 \pm 0,53)$ мг/сут соответственно, а у больных интертригинозной формой микоза стоп

Таблица 1. Показатели ферментов метаболизма соединительной ткани у больных пожилого и старческого возраста с микозом стоп ($M \pm m$)

Фермент	Контрольная группа (n = 16)	Больные микозом стоп (n = 66)
Гексозамины в крови, ммоль/л	$1,39 \pm 0,03$	$2,84 \pm 0,13^*$
Гексозы в крови, ммоль/л	$6,11 \pm 0,07$	$9,40 \pm 0,29^*$
Сиаловая кислота в крови, ммоль/л	$2,27 \pm 0,05$	$4,22 \pm 0,22^*$
Оксипролин в крови, мкг/мл	$9,38 \pm 0,51$	$17,22 \pm 0,42^*$
С-РБ в крови, мг/л	$2,81 \pm 0,27$	$6,66 \pm 0,15^*$
Гексуриновые кислоты в моче, мг/л	$3,14 \pm 0,12$	$4,84 \pm 0,11^*$
Оксипролин в моче, мг/сутки	$24,12 \pm 1,36$	$46,48 \pm 0,65^*$

Примечание. * Достоверность различий при $p < 0,001$.

(4,77 ± 0,17) мг/л и (48,80 ± 0,69) мг/сут соответственно, то у пациентов с дисгидротической формой микоза стоп эти показатели были равны в среднем (6,49 ± 0,30) мг/л и (56,10 ± 0,57) мг/сут соответственно.

Это свидетельствует о том, что независимо от клинических форм микоза стоп выявляется дисбаланс метаболизма соединительной ткани, наиболее выраженные при дисгидротической форме заболевания.

Полученные данные явились основанием для разработки оптимального комплексного метода лечения больных микозами стоп пожилого и старческого возраста.

Для оценки эффективности предлагаемого метода пациенты были распределены на две группы: первая — 51 больной, назначен традиционный метод лечения (группа сравнения) с включением противогрибковых препаратов (тербинафины), антигистаминных и десенсибилизирующих средств, а также антимикотических мазей и кремов («Микосептин», «Низорал», «Микозолон», «Клотримазол», «Ламизил» и др.) местно; вторая группа (комплексная терапия) — 64 больных (основная группа), которым на фоне традиционной терапии был назначен «ВитаЦинк», местно — антисептическое и ранозаживляющее средство «ФарГалс».

Следует указать, что «ВитаЦинк» состоит в основном из протеина, витаминов (В₂, В₆, D₃) и цинка. Основной строительный материал для организма протеин, входящий в состав «ВитаЦинка», является важнейшим компонентом мышц, внутренних органов, кровеносной, иммунной системы, кожи, волос, ногтей. Входит в состав ферментов, катализирует биохимические реакции, регулирует обмен веществ организма, транспортирует в клетку важные вещества для ее жизнедеятельности. Витамин В₂ способствует процессам регенерации тканей, в том числе клеток кожи. Витамин В₆ способствует поддержанию структуры и функции костей, зубов, десен. Витамин D₃ играет важную роль в поддержании баланса кальция и фосфора в организме. Как указывалось выше, микроэлемент цинк участвует в биохимических реакциях организма, в процессе кроветворения, в деятельности желез внутренней секреции. Цинк необходим для регенерации тканей, обмена веществ, заживления ран и поддержания в норме кожного покрова и волос. «ФарГалс» обладает широким спектром антимикробного действия. При местном нанесении усиливает обмен веществ в ткани, повышает потребление ею кислорода, ускоряет регенерацию поврежденных клеток тканей, способствует улучшению васкуляризации ишемизированных

участков, ускоряет эпителизацию. Благодаря содержанию йода препарат обладает выраженным противогрибковым свойством.

Сироп «ВитаЦинк» назначали по 1 столовой ложке 3 раза в сутки после еды в течение 25–30 дней. «ФарГалс» применяли в виде смазывания пораженных участков кожи 1–2 раза в сутки в течение 14 дней.

Результаты исследования терапевтической эффективности показали (табл. 2), что у больных со сквамозной формой микоза стоп после традиционной терапии уменьшался кожный зуд и прекращалось шелушение в среднем на (8,35 ± 0,22) и (19,38 ± 0,27) сутки, с интертригинозной — на (9,90 ± 0,38) и (20,30 ± 0,47) сутки, с дисгидротической формой — на (11,25 ± 0,48) и (21,00 ± 0,41) сутки соответственно.

Заживление трещин после традиционной терапии у больных сквамозной формой началось в среднем на (18,57 ± 0,26) сутки, а у пациентов с интертригинозной и дисгидротической формами — на (20,40 ± 0,48) и (22,25 ± 0,48) сутки лечения соответственно.

Восстановление ногтевой пластинки на фоне традиционной терапии у больных со сквамозной формой микоза стоп отмечалось в среднем на (73,59 ± 0,36) сутки, у пациентов с интертригинозной и дисгидротической формами — на (75,30 ± 0,42) и (78,25 ± 0,63) сутки соответственно, что указывает о более тяжелом течении патологического процесса при дисгидротической форме микоза.

При использовании разработанного метода терапии у больных сквамозной формой микоза стоп кожный зуд уменьшался в среднем на (5,19 ± 0,14) сутки, а в случаях интертригинозной и дисгидротической форм заболевания — на (7,61 ± 0,37) и (7,75 ± 0,85) сутки соответственно, прекращалось шелушение — на (15,17 ± 0,22), (16,00 ± 0,37) и (17,50 ± 0,64) сутки лечения соответственно (см. табл. 2).

У больных этих групп на фоне проведенной терапии заживление трещин происходило на (14,13 ± 0,17), (15,00 ± 0,37) и (17,00 ± 0,41) сутки лечения соответственно.

Изучение начала роста ровных, розовых, здоровых ногтей после комплексного метода терапии показало, что этот показатель у больных со сквамозной формой начался на (64,68 ± 0,27) сутки, с интертригинозной — на (72,00 ± 0,48) сутки, с дисгидротической — на (74,00 ± 0,41) сутки лечения.

Важным критерием эффективности противогрибковой терапии является показатель микологической негативации. Для получения достоверных результатов повторные микологические

Таблиця 2. Сравнительный анализ эффективности терапии у больных микозом стоп пожилого и старческого возраста в зависимости от клинической формы заболевания (M ± m)

Показатель	Сквамозная форма (n = 84)		Интертригинозная форма (n = 23)		Дистрофическая форма (n = 8)	
	Традиционная терапия	Комплексная терапия	Традиционная терапия	Комплексная терапия	Традиционная терапия	Комплексная терапия
Уменьшение кожного зуда, дни	8,35 ± 0,22	5,19 ± 0,14	9,90 ± 0,38	7,61 ± 0,37	11,25 ± 0,48	7,75 ± 0,85
Прекращение шелушения, дни	19,38 ± 0,27	15,17 ± 0,22	20,30 ± 0,47	16,00 ± 0,37	21,00 ± 0,41	17,50 ± 0,64
Заживление трещин, дни	18,57 ± 0,26	14,13 ± 0,17	20,40 ± 0,48	15,00 ± 0,37	22,25 ± 0,48	17,00 ± 0,41
Начало роста здоровых ногтей, дни	73,59 ± 0,36	64,68 ± 0,27	75,30 ± 0,42	72,00 ± 0,48	78,25 ± 0,63	74,00 ± 0,41

Таблиця 3. Влияние проводимой терапии на показатели ферментов метаболизма организма у больных пожилого и старческого возраста с различными клиническими формами микоза стоп (M ± m)

Показатель	Сквамозная форма			Интертригинозная форма			Дистрофическая форма		
	Традиционная терапия (n = 18)	Комплексная терапия (n = 21)	Традиционная терапия (n = 9)	Комплексная терапия (n = 10)	Традиционная терапия (n = 4)	Комплексная терапия (n = 4)	Традиционная терапия (n = 4)	Комплексная терапия (n = 4)	Традиционная терапия (n = 4)
Гексозамины в крови, ммоль/л	До лечения	2,35 ± 0,13	2,32 ± 0,11	3,09 ± 0,21	3,32 ± 0,29	4,02 ± 0,73	4,87 ± 0,87	4,87 ± 0,87	4,87 ± 0,87
	После лечения	1,95 ± 0,10*	1,73 ± 0,08*	2,70 ± 0,21	2,37 ± 0,16*	3,32 ± 0,56	2,82 ± 0,30	2,82 ± 0,30	2,82 ± 0,30
Гексозы в крови, ммоль/л	До лечения	8,31 ± 0,23	8,47 ± 0,22	9,27 ± 0,39	9,36 ± 0,36	14,57 ± 1,96	14,37 ± 0,73	14,37 ± 0,73	14,37 ± 0,73
	После лечения	7,84 ± 0,21	7,24 ± 0,19*	8,73 ± 0,38	7,94 ± 0,15*	13,85 ± 1,82	11,97 ± 0,40*	11,97 ± 0,40*	11,97 ± 0,40*
Слаговая кислота в крови, ммоль/л	До лечения	2,97 ± 0,09	3,05 ± 0,09	5,09 ± 0,21	5,13 ± 0,21	7,57 ± 0,87	8,37 ± 0,63	8,37 ± 0,63	8,37 ± 0,63
	После лечения	2,65 ± 0,08	2,48 ± 0,05*	4,65 ± 0,20	3,96 ± 0,13*	7,20 ± 0,84	6,22 ± 0,20*	6,22 ± 0,20*	6,22 ± 0,20*
Оксипролин в крови, мкг/мл	До лечения	15,98 ± 0,65	16,40 ± 0,53	16,37 ± 0,96	17,32 ± 0,76	21,77 ± 2,13	24,17 ± 0,83	24,17 ± 0,83	24,17 ± 0,83
	После лечения	15,56 ± 0,64	14,06 ± 0,43*	15,71 ± 0,89	14,97 ± 0,54*	20,95 ± 2,03	18,90 ± 0,77*	18,90 ± 0,77*	18,90 ± 0,77*
С-РБ в крови, мг/л	До лечения	6,19 ± 0,10	6,16 ± 0,09	6,37 ± 0,25	6,60 ± 0,15	10,00 ± 0,88	8,90 ± 0,59	8,90 ± 0,59	8,90 ± 0,59
	После лечения	5,64 ± 0,10*	4,66 ± 0,17*	5,90 ± 0,23	5,43 ± 0,14*	8,90 ± 0,87	6,02 ± 0,34*	6,02 ± 0,34*	6,02 ± 0,34*
Гексуроновые кислоты в моче, мг/л	До лечения	4,45 ± 0,14	4,62 ± 0,11	4,70 ± 0,28	4,84 ± 0,20	6,50 ± 0,54	6,47 ± 0,35	6,47 ± 0,35	6,47 ± 0,35
	После лечения	4,28 ± 0,10	3,64 ± 0,15*	4,35 ± 0,26	3,84 ± 0,13*	6,02 ± 0,53	5,20 ± 0,17*	5,20 ± 0,17*	5,20 ± 0,17*
Оксипролин в моче, мг/сутки	До лечения	43,16 ± 0,84	43,57 ± 0,70	49,01 ± 1,31	48,61 ± 0,65	56,55 ± 1,16	55,65 ± 0,20	55,65 ± 0,20	55,65 ± 0,20
	После лечения	39,33 ± 0,77*	35,55 ± 0,80*	45,54 ± 1,04	41,76 ± 0,45*	52,70 ± 0,90	48,95 ± 0,80*	48,95 ± 0,80*	48,95 ± 0,80*

Примечание. * Достоверность различий при $p < 0,05$.

анализы сравнивали через 2, 6 нед, 3 и 6 мес после окончания антимикотической терапии.

Результаты исследования показали, что к концу 2-й недели традиционной терапии процент отрицательных результатов микроскопических исследований на грибы составлял 49 %, а к 6-й неделе полное микологическое излечение наступало у 41,2 % больных. У 9,8 % пациентов отрицательные анализы на грибы были получены лишь на 3-м месяце терапии.

При лечении микоза стоп у больных пожилого и старческого возраста комплексным методом микологическая негативация наступала значительно быстрее, чем при традиционной терапии. Так, в 70,3 % случаях микологическая негативация происходила к концу 2-й недели и у 29,7 % — к 6-й неделе лечения.

При исследовании ферментов метаболизма организма выявлено (см. табл. 2), что у пациентов со сквамозной формой болезни после традиционной терапии достоверно снижается содержание гексозаминов ($p < 0,05$) и С-РБ ($p < 0,001$), а уровень гексоз, сиаловых кислот и оксипролина был склонен к снижению по отношению к показателям до лечения ($p > 0,05$).

У больных с этой формой микоза стоп после окончания лечения содержание гексуриновой кислоты в моче незначительно уменьшилось ($p > 0,05$), а количество оксипролина достоверно снизилось по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,01$).

При сквамозной форме болезни после окончания разработанным методом лечения по сравнению с данными до лечения в сыворотке крови показатель гексозаминов, гексоз, сиаловых кислот, оксипролина и С-РБ достоверно снизился по отношению к показателям на момент поступления ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). У обследованной группы больных в моче содержание как гексуриновой кислоты, так и оксипролина по сравнению с данными до лечения достоверно снизилось ($p < 0,001$). Следует отметить, что у больных этой клинической формой микоза стоп после окончания терапии комплексным методом показатель сиаловых кислот почти полностью восстановился (см. табл. 2).

У пациентов с интертригинозной формой микоза стоп после традиционного лечения в сыворотке крови и в моче отмечалась тенденция к снижению всех исследованных показателей ферментов метаболизма организма, хотя значения имели недостоверный характер ($p > 0,05$).

В случаях этой формы микоза стоп после комплексного метода лечения в сыворотке крови показатели гексозаминов ($p < 0,02$), гексоз ($p < 0,01$), сиаловых кислот ($p < 0,001$), оксипролина ($p < 0,05$) и С-РБ ($p < 0,001$) статистически достоверно снизились по сравнению с данными до лечения. Уровень гексуриновой кислоты ($p < 0,01$) и оксипролина ($p < 0,001$) в моче также достоверно уменьшился по сравнению с данными при поступлении, однако они не доходили до контрольных значений.

В группе больных с дисгидротической формой микоза стоп после традиционной терапии в сыворотке крови показатели гексозаминов, гексоз, сиаловых кислот, оксипролина и С-РБ, а в моче — содержание гексуриновой кислоты и оксипролина — были склонны к снижению по сравнению с данными до лечения ($p > 0,05$) (см. табл. 2).

У этих пациентов после комплексного метода лечения в сыворотке крови отмечалось достоверное снижение уровня гексоз ($p < 0,05$), сиаловых кислот ($p < 0,05$), оксипролина ($p < 0,01$) и С-РБ ($p < 0,02$), а содержание гексозаминов имело тенденцию к повышению ($p > 0,05$), количество гексуриновой кислоты ($p < 0,05$) и оксипролина ($p < 0,01$) в моче также было статистически достоверно снижено по сравнению с данными до лечения (табл. 3).

Выводы

Таким образом, включение в терапию больных пожилого и старческого возраста с микозом стоп «ВитаЦинка» и препарата «ФарГалс» повышает положительный терапевтический эффект, способствует более раннему регрессу патологических элементов, полной микологической негативации и оказывает более выраженный положительный эффект, что связано, по-видимому, с устранением дисбаланса метаболизма соединительной ткани.

Список литературы

1. Асатиани В.С. Определение гексуриновой кислоты по Дише. Биохимический анализ. — М., 1954. — 226 с.
2. Бойко С.Ю. Возбудители онихомикозов: современные представления // Проблемы медицины. — 1999. — № 5. — С. 45—47.
3. Васенова В.Ю., Сергеев Ю.В., Бутов Ю.С. Некоторые аспекты

эпидемиологии онихомикозов: Мат. II Всероссийского конгресса по медицинской микологии. — М., 2004. — Т. IV. — С. 23—24.

4. Готтшалк А. Содержание гексоз и гексозаминов. Гликопротеины. — М., 1969. — С. 228—331.
5. Капкаев Р.А., Любан Б.Л., Эшанхужаев Ш.Ш. Орунгал в терапии грибковых заболеваний: Пособие для врачей-дерматовенерологов. — Ташкент, 2004. — 45 с.

6. Кунакбаева Т.С. Распространенность микозов стоп у лиц среднего, пожилого и старческого возраста // *Вопр. дерматол. и венерол.*— 2000.— № 2.— С. 29—31.
7. Линевик Л.И. Содержание силовых кислот. Успехи биологической химии.— М., 1962.— Т. 4.— 193 с.
8. Меньшиков В.В. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова, Л.Н. Делекторской, Р.П. Золотницкой и др.— М.: Медицина, 1987.— 368 с.
9. Новик Ф.К. Опыт применения орунгала для лечения онихомикоза стоп в позднем старческом возрасте // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2001.— № 6.— С. 51—53.
10. Потекаев Н.Н., Потекаев Н.С. Тербинафин в терапии дерматофитий у лиц пожилого и старческого возраста // *Клин. геронтология.*— 2000.— № 9—10.— С. 50—55.
11. Хлебникова А.Н. Комбинированные препараты в терапии дерматозов у лиц пожилого возраста // *Клин. дерматология и венерология.*— 2007.— № 2.— С. 79—83.
12. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // *Лаб. дело.*— 1981.— № 5.— С. 283—285.
13. Baran R. Differential diagnosis of rationale therapy nail Fungi Infection // *Austral. J. Dermatol.*— 1997.— Vol. 127, N 39.— P. 25—32.
14. Bernstein E., Chen Y., Kopp J. Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1996.— Vol. 34.— P. 209—218.
15. De Doncker P., Gupta A.K. Itraconazole and terbinafine in perspective. From petri dish to patient // *Postgrad. Med.*— 1999.— Vol. Spec.— P. 6—11.
16. Gupta A.K., Lambert J. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycosis // *Eur. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 11, N 1.— P. 6—10.
17. Mercantini R. Onychomycosis in Rome, Italy // *Mycopathologia.*— 1996.— Vol. 136, N 1.— P. 25—32.
18. Rogers G., Gilchrist B. The sinile epidermis: environmental influences on skin aging and cutaneous carcinogenesis // *Br. J. Dermatol.*— 1990.— Vol. 122 (suppl. 35).— P. 55—60.
19. Tlacuilo-Parra A. Ollier's disease with sella turcica involvement // *J. Rheumatol.*— 2003.— Vol. 30, N 7.— P. 1491—1494.

О.С. Імамов, Н.Д. Ікрамова

Комплексна терапія хворих на мікози ступень старших вікових груп

Продемонстровано терапевтичну ефективність препаратів «ВітаЦинк» і «ФарГалс» у хворих на мікози ступень літнього і старечого віку з урахуванням метаболічних порушень організму. «ВітаЦинк» і «ФарГалс» мають позитивний терапевтичний ефект, сприяють ранішому регресу патологічних елементів, повній мікологічній негативації і відновлюють дисбаланс метаболічних показників.

O.S. Imamov, N.D. Ikramova

Complex treatment patient with mycoses of legs in adult groups

Therapevtic effectiveness of *Vitazink* and *FarGALS* in patients with mycoses of legs in adult group by measuring metabolic disturbance. *Vitazink* and *FarGALS* have positive therapevtic effect, influence to early elimination of pathologic process and mycological negativation and restoring disbalance of the body.



О.В. Рай, С.А. Туркевич

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Патогенетические механизмы кандидоза кожи при сахарном диабете

Ключевые слова

Сахарный диабет, грибы рода *Candida*, клеточный иммунитет, макрофаги.

При декомпенсированном сахарном диабете происходят глубокие нарушения метаболизма, проявляющиеся изменением кислотно-щелочного состояния крови. Даже незначительные отклонения рН среды и клеток затрудняют или замедляют связывание клеточных рецепторов с инсулином, что в конечном итоге сказывается на активности ферментов дыхательной цепи [4]. Развивается клеточная гипоксия и регистрируется повышенное содержание глюкозы в коже [7]. Создаются условия для увеличения вирулентности патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей и дрожжеподобных грибов. В патогенезе таких аутоинфекций огромное значение имеют факторы, ослабляющие иммунную реактивность, способствующие хронизации воспаления [9]. Это наблюдается при развитии кандидоза кожи.

Патогенез хронических инфекций связан преимущественно с недостаточностью Т- и В-лимфоцитов, нарушением фагоцитарной способности макро- и микрофагов и комплементарных систем, а также с неполноценностью других факторов видового иммунитета. Возможно присоединение к инфекции аутоиммунного ответа. Таким образом, патогенез кандидоза зависит от многочисленных экзогенных и эндогенных факторов.

Защита кожи и слизистых оболочек, как известно, обуславливается не только их анатомическими, физиологическими особенностями. Огромное значение имеют неспецифические (постоянство рН среды, наличие лизоцима, система комплемента, лактоферрина), специфические (секреторный IgA) и другие факторы защиты (Л.С. Шварцман, Л.Б. Ханзенсон, 1978; Gover,

Girard, 1972; Lai и соавт., 1973). Автономность как местных неспецифических, так и специфических факторов защиты относительная, что присуще сахарному диабету.

А.В. Спирин (1976) при хроническом кандидозе выявил снижение роли неспецифических гуморальных факторов защиты — лизоцима, комплемента, бактерицидной активности сыворотки крови.

Специфический клеточный иммунитет связан с участием в нем Т-лимфоцитов, ответственных за развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Основная роль в патогенезе развития кандидозной инфекции отводится несостоятельности клеточного иммунитета — нарушению функции Т-лимфоцитов, взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, а также нарушению фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов и в меньшей степени эозинофилов (G. Goldstein и соавт., 1978; J. Edwards и соавт., 1978; I. Helander, 1978; Z. Laskowinka и соавт., 1978; W. Meinhof, 1979).

Сочетание хронического кожного-слизистого кандидоза с дисфункцией эндокринных желез некоторые авторы рассматривают как синдром кандидозной эндокринопатии. S. Mathur и соавт. (1977) отмечают, что у большинства больных с недостаточностью IgA отсутствовали сывороточные антитела к *Candida albicans*. У 2 больных с IgA-дефектом и системным кандидозом в сыворотке крови был повышен уровень IgA.

Основную роль в нарушении механизма фагоцитарной активности клеток крови по отношению к грибам рода *Candida* играют повреждение или дисфункция миелопероксидазной системы (невозможность полного «переваривания» кле-

ток *Candida*) и некоторые другие микробицидные системы (лизоцим, лактоферрин, катионные неферментные белки) [12].

Выраженное снижение уровня миелопероксидазы в нейтрофилах и моноцитах выявлено у пациентов с рассеянными и гранулематозными формами кандидоза. Фагоциты таких больных могут захватывать некоторые виды грибов *Candida*, но не могут убивать их, то есть фагоцитоз незавершен (R. Lehrer, 1975). Кроме снижения миелопероксидазы, наблюдается замедление подвижности фагоцитов, их хемотаксиса по отношению к клеткам *C. albicans*.

Нарушение фагоцитарной активности клеток крови может быть врожденного и приобретенного генеза. Ослабление фагоцитарной функции полиморфно-ядерных лейкоцитов зависит не только от внутриклеточных факторов, но и от системы комплемента (S. Schmid, K. Brune, 1974).

Определенное значение в механизмах защиты при кандидозной инфекции имеют железосодержащие метаболиты в сыворотке и внешних секретах (слюна) — трансферрин, сидероферритин и другие, которые как *in vivo*, так и *in vitro* ингибируют рост грибов рода *Candida* (С. Kirpatrick и соавт., 1971). Особенно часто это наблюдается у детей недоношенных, незрелых, находящихся на искусственном вскармливании. Дефект клеточной иммунологической системы (прежде всего Т-супрессоров) определяется в престарелом возрасте.

Установлено значение возраста, питания, нарушений различных видов обмена, особенно витаминного и углеводного. У одних больных кандидоз развивается на фоне очевидного диссонанса или выраженных изменений защитно-приспособительных механизмов (инфекционные или соматические заболевания, нерациональная антибиотико- и гормонотерапия, нарушения углеводного обмена), у других — при субклинических проявлениях различных нарушений, отмечаемых при лабораторных исследованиях, а иногда и не обнаруживаемых.

Н.Д. Шеклаков и М.В. Милич (1970) в патогенезе кандидоза различают «эндогенные и экзогенные факторы», которые способствуют трансформации *Candida* из вегетирующего состояния в патогенное, причем решающее значение придают эндогенным факторам (возраст, общие инфекции, нарушение обмена, эндогеннопатии, гипо- и авитаминозы, заболевания пищеварительной системы, явления вегетоневроза) [13].

Кандидоз часто развивается при нарушении углеводного обмена, в частности у больных сахарным диабетом [11]. Связь диабета и кандидоза настолько тесна, что его называют «пара-

диабетическим заболеванием» (Х.Х. Плanelьес, А.М. Харитоновна, 1960). Мочеполовой кандидоз нередко способствует выявлению скрытого диабета [10]. Так, Weitgasser (1971) и другие указывали на роль диабета в возникновении кандидозного вульвовагинита. При диабете наибольшее значение придается гипергликемическому состоянию кожи и слизистых оболочек, гликозурии, рассматриваемым как фоновое состояние для возникновения кандидоза, благодаря гликофилии дрожжеподобных грибов [8].

В организме человека грибы рода *Candida* находятся под воздействием неспецифических факторов (пероксидазная активность клеток крови, главным образом моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов, сывороточные липопротеиды, железосодержащие белки, система комплемента) и специфических клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Дефицит миелопероксидазы выявлен у некоторых больных кандидозом, что обусловило сохранение поглощения нейтрофилами грибов, но отсутствие фунгицидной активности, то есть наблюдался незавершенный фагоцитоз, причем грибы были способны к размножению внутри клеток, а при их разрыве происходила диссеминация в организме человека. Таким образом, фунгицидный эффект крови зависит, главным образом, от нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, обладающих хемотаксисом по отношению к *C. albicans* и содержащих в своих гранулах протеины и миелопероксидазу. При дефиците миелопероксидазы или неспособности образовывать гидропероксидазу или супероксидазу не наблюдается фунгицидного эффекта. При хронических и тяжелых формах кандидоза повышен уровень антител крови, в частности IgG. Антитела задерживают филаментацию и подготавливают последующее внутриклеточное уничтожение дрожжевых клеток (J. Edwards и соавт., 1978).

К гуморальным специфическим механизмам иммунитета относятся комплементарные антитела IgG и преципитирующие антитела IgM. Однако в настоящее время ведущее значение в формировании резистентности организма к дрожжеподобным грибам придают клеточным факторам защиты.

Абсолютная или функциональная недостаточность Т-лимфоцитов ведет к недостаточности В-лимфоцитов, которые при внедрении грибов *Candida* в организм трансформируются в плазматические клетки, вырабатывающие специфические IgA.

Изменения общепринятых клинико-лабораторных показателей белкового, липидного, пигментного обменов не являются специфическими

при мочеполовом кандидозе, однако могут указывать на хроническую кандидозную интоксикацию, а также возможное неспецифическое повреждение печеночных клеток.

Защита макроорганизма от микробов (грибов) основывается на естественных факторах, которые присутствуют постоянно вне зависимости от инфекции и возбудителя, и специфических факторах иммунитета, направленных на элиминацию возбудителя и вырабатываемых в ответ на его появление.

К естественным факторам можно отнести разницу в физиологических условиях и в целом неблагоприятную для грибов среду организма (рН и температуру), конкуренцию с клетками микрофлоры и тканями макроорганизма, целостность барьера кожи и слизистых оболочек. Кроме того, макроорганизм располагает рядом циркулирующих в крови и секретируемых на поверхности кожи и слизистых оболочек противомикробных и противогрибковых факторов. К ним относят трансферрин и лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы и другие. Дефицит некоторых из этих факторов, особенно нарушение барьера наружных покровов, исчезновение конкурирующей микрофлоры и недостаточность трансферрина, сам по себе предрасполагает к развитию кандидоза. Однако действительно эффективная защита организма обеспечивается в большей степени иммунной системой.

Фагоциты разных популяций являются факторами противогрибкового иммунитета в конечной инстанции. Естественные киллеры — макрофаги и нейтрофилы — выполняют основную работу по избавлению макроорганизма от *Candida spp.* Это не означает, однако, что фагоциты играют только пассивную роль в иммунном ответе и неспособны к его регуляции.

Захват клеток *Candida spp.* фагоцитами иногда сопровождается трудностями, отчасти обусловленными размерами грибковой клетки — крупной псевдогифы или истинной гифы *C. albicans*. В некоторых случаях фагосома не образуется, а псевдоподии фагоцитов перекрещиваются друг с другом [5]. Изредка в захвате грибковой клетки участвуют даже псевдоподии разных фагоцитов. Постепенное поглощение клетки гриба происходит при участии компонентов цитоскелета.

Средства уничтожения фагоцитированных *Candida spp.* представлены системами кислородных радикалов, азота оксида и неокислительными механизмами.

Система реактивных производных кислорода, к которым относятся супероксид-анион O_2^- , пероксид водорода H_2O_2 и наиболее активный из

них гидроксильный радикал OH , является мощной и универсальной системой уничтожения микробов. Производные кислорода переносятся в фагосому с поглощенной клеткой гриба или экскретируются в зону контакта с ней. Помимо непосредственной активности производных кислорода, существует их взаимодействие с системой азота оксида. Кроме того, за счет деятельности миелопероксидазы пероксид водорода H_2O_2 , соединяясь с хлорид-анионом Cl^- , образует гипохлорит $HOCl$, который, как и его производные хлорамины, оказывает выраженное противомикробное действие. Важная роль этого звена окислительной системы доказывается усилением фунгицидной активности макрофагов под действием рекомбинантной миелопероксидазы. Дефицит миелопероксидазы приводит к незавершенности фагоцитоза и считается одним из наиболее важных факторов, предрасполагающих ко всем формам кандидоза [1].

Система азота оксида макрофагов в настоящее время рассматривается как один из основных фунгицидных механизмов. Азота оксид подавляет ряд ферментных систем гриба и макроорганизма, нарушает гликолиз и дыхательные цепи, взаимодействует с протеинкиназами, расстраивает метаболизм фосфатов и транспортные системы. Это ведет к цитостатическим и губительным для клеток эффектам. Взаимодействие оксида азота и супероксид-аниона приводит к образованию высокотоксичного радикала пероксинитрита $OONO$, который при участии протона может распадаться с образованием гидроксильного радикала и азота диоксида NO_2 . Другими производными азота оксида являются дитиолдинитрозные комплексы, связывающиеся с железом и ограничивающие его доступность для гриба [2].

Системы производных кислорода и азота работают во взаимодействии, причем их компоненты могут взаимно подавлять и потенцировать эффекты друг друга. Обе системы для наибольшей активности нуждаются в железе Fe^{2+} . *Candida spp.* также нуждаются в железе для роста и, таким образом, помимо прямого фунгицидного действия, окислительные системы оказывают фунгистатическое действие, опосредованное через дефицит железа. Кроме того, доступ железа в клетки снижается под действием $IFN\gamma$ за счет снижения экспрессии рецептора к трансферрину.

К неокислительным фунгицидным механизмам относят различные протеолитические белки фагоцитов, дефензины, лизоцим и низкий уровень рН в фагосомах. Эти факторы препятствуют жизнедеятельности поглощенных

Candida spp., нейтрализуют их вирулентность, дестабилизируют мембраны. Важным фактором защиты является лактоферрин, выделяемый внутри фагоцитов или экскретируемый в кровь и другие биологические жидкости. Лактоферрин связывает железо, отнимая его у грибов. Отмечается существенное усиление функции фагоцитов при добавлении лактоферрина.

Макрофаги — это наиболее совершенные, снабженные наибольшим количеством фунгицидных факторов и наиболее восприимчивые к иммунной регуляции эффекторы клеточного иммунитета. В этом отношении они превосходят нейтрофилы, которые первыми во множестве устремляются к месту инвазии и принимают на себя основной удар массы возбудителей. Только макрофаги обладают рецептором, позволяющим прямую адгезию *Candida spp.* и индуцибельной синтазой оксида азота. Тканевые макрофаги являются более «профессиональными» фагоцитами, чем моноциты, клетки микроглии и эндотелия. Среди тканевых макрофагов наиболее активны альвеолярные макрофаги, что объясняет редкое поражение легких при глубоком кандидозе у взрослых.

Активация иммунного ответа макрофагами осуществляется за счет ряда цитокинов: IL-1, IL-6, ГМКСФ и TNF α , являющихся ростовыми факторами и активаторами для многих популяций клеток, в том числе самих макрофагов, стимулирующими индукцию разных цитокинов и белков острой фазы. Особенно важными считают два цитокина — IL-10 и IL-12. Доказана способность макрофагального IL-12 к активации Th₁-звена клеточного иммунитета и NK-клеток, что за счет действия ipnG усиливает фунгицидную активность фагоцитов. Влияние IL-10, для которого можно было бы ожидать обратные эффекты, пока не доказано. Несмотря на высокую активность, максимальную специализацию и незаурядные регуляторные способности макрофагов, эти клетки из всех фагоцитов являются наиболее зависимыми от T-клеточной регуляции и в большей степени чувствительны к ее расстройствам, например, при СПИДе.

Лимфоциты этой популяции способны к связыванию с клетками гриба и угнетению их роста и уничтожению инфицированных клеток, но эффективное фунгицидное действие LAK и NK-клеток пока не доказано. Роль NK-клеток заключается также в регуляции клеточного иммунного ответа: за счет секреции IFN γ , TNF α и IL-2 влияют на развитие Th₁-реакций, могут усиливать фагоцитоз. Не принимая значительного участия в постоянной регуляции иммунного ответа, NK клетки могут направлять его в Th₁-русло на ранних стадиях инфекции.

Деятельность T-лимфоцитов разных популяций лежит в основе регуляции иммунного ответа при всех формах кандидоза. Помимо непрямого, опосредованного через фагоцитоз влияния, многие клоны T-клеток оказывают прямое фунгицидное действие. В изучении роли T-лимфоцитов при кандидозе важно знать, какая именно субпопуляция принимает участие в борьбе с инфекцией, какие медиаторы секретируются лимфоцитами, за счет чего именно обеспечивается угнетение жизнедеятельности гриба.

В начале 1990-х группа итальянских исследователей (Bistoni и соавт.) в эксперименте показала, что активность Th₁-лимфоцитов (то есть CD4⁺-клеток — хелперов 1 подтипа, секретирующих IFN γ) ассоциируется с улучшением/излечением от кандидоза. Повышенная активность Th₂ (CD4⁺-клеток второго подтипа, секретирующих IL-4, IL-5 и IL-10) преимущественно перед Th₁-клетками, напротив, ассоциируется с ухудшением и смертью лабораторных животных. Деятельность Th₂-клеток приводит к подавлению активности Th₁-лимфоцитов, стимулирует антителообразование, в том числе продукцию IgA и IgE, угнетает фагоцитоз и фунгицидное действие макрофагов и нейтрофилов. Главная роль Th₁-клеток заключается в опосредованной IFN γ стимуляции ими фагоцитоза, предоставления антигена фагоцитами, кислородных и NO-зависимых фунгицидных механизмов, а также секреции опсонов класса Ig_{2a}. Отмечено, что преобладание Th₁- или Th₂-типов иммунного ответа зависит от длительности течения инфекции и массы инфицирующих клеток. Значение баланса двух подтипов T-хелперов, возможно, состоит в том, что макроорганизм предпочитает относительно безопасный Th₂ (антительный) ответ, а не сильный фунгицидный Th₁ (клеточный) иммунный ответ с обширным разрушением тканей в тех случаях, когда он не справляется с массой возбудителей. Переключение на Th₂-ответ может происходить и на промежуточных этапах, в целях контроля за избыточной деструктивной деятельностью фагоцитов. Кроме того, допускается модуляция иммунного ответа клетками *Candida spp.*

Участие CD8⁺-лимфоцитов (киллеров/супрессоров) в противокандидном иммунном ответе также разнонаправленно. CD8⁺-лимфоциты способны уничтожать макрофагов с незавершенным процессом фагоцитоза и расположенными в цитоплазме клетками гриба. За счет продукции IFN γ и IL-2 CD8⁺-лимфоциты стимулируют Th₁- и NK-клетки, повышают эффективность фагоцитоза, угнетают Th₂-ответ. Кроме того, CD8⁺-лимфоциты могут оказывать непосредственный

фунгицидний ефект, взаємодіючи з клітками *C. albicans*. Т-лімфоцити, несучі *gd*-рецептори, во множині присутні в шкірі і околотканинах, включаючи шкіру і кишечник, також здатні до продукції *IFN γ* , стимуляції фагоцитозу і реакцій уповільненої гіперчутливості. Активність *gd* Т лімфоцитів асоціюється з елімінацією збудителя і лікуванням від інфекції. Особливість *gd* Т кліток полягає в тому, що вони самостійно розпізнають білки теплового шоку (в тому числі і кандидні) і інші антигени, не маючи в посередництві антигенпредставляючих кліток.

І при глибокому, і при поверхневому кандидозі виробляються антитіла, представлені іммуноглобулінами всіх класів. Захисна роль деяких з цих антитіл доведена, для деяких вона оспарюється або відхиляється. В цілому слід визнати, що специфічний гуморальний імунітет приймає активну участь в боротьбі з кандидною інфекцією.

Повищення титрів *IgM* при кандидозі відзначається найчастіше. Титр специфічних аглютининів класу *IgM* підвищується на ранніх стадіях інфекції, знизюється з часом і особливо помітно при успішній противогрибкової терапії. Наростаючий або високий титр *IgM* свідчить про активну інфекцію. В експерименті доведена захисна роль антитіл класу *IgM* до маннової фракції кліткової стінки *C. albicans*, виконуючої функцію адгезії.

Специфічні антитіла класу *IgA* дуже часто виявляються у хворих всіма формами кандидозу. Високий або наростаючий титр *IgA* відображає активну інфекцію і має найбільше діагностичне і прогностичне значення при глибокому кандидозі. Конкретна роль циркулюючих антикандидних *IgA* при кандидозі не відома, однак відома роль секреторних антитіл (*slgA*). Було показано, що при інфекції наростає титр секреторних *IgA* першого типу, в той час як у здорових переважають антитіла другого типу. В експерименті доведено взаємодіє *slgA* з протеїназами, маннанами кліткової стінки, білками теплового шоку і дрожжевим киллерним токсином. Таким чином, секреторні іммуноглобуліни можуть виконувати пряму фунгіцидну дію, перешкодити адгезії, лізису білків макроорганізму, конкуренції грибів з нормальною мікрофлорою слизових оболонок. Інтересною находкою стало виявлення антитіл, нагадуючих сам рецептор дрожжевого киллерного токсину, тобто антиідиотипічних антитіл з прямою фунгіцидною активністю. Протеїнази

багатьох видів *Candida* здатні, в свою чергу, розщеплювати секреторні *IgA*.

Специфічні антитіла класу *IgG* до маннанів знаходяться у більшості хворих кандидозом, а також у носіїв *Candida spp.* Специфічні антитіла до деяких білкових антигенів виявлялися виключно при інфекції [6]. В серологічній діагностиці використання антитіл класу *IgG* менше перспективне, ніж для інших класів іммуноглобулінів. Роль специфічних *IgG* при кандидозі полягає в опсонізації грибкових кліток. Відомо, що антитіла класу *IgG* виробляються проти білків теплового шоку *hsp70* (переважно *IgG* першого підкласу) і активних епітопів *hsp90*. Встановлено захисну роль опсонинів — *IgG* підкласу 2а, продукція яких стимулюється *Th₁*-клітками. Антитіла класу *IgG* до маннанів *C. albicans* активують комплемент по класическому шляху.

Антитіла класу *IgE* до маннових і білкових антигенів *C. albicans* виявляються і при інфекції, і при носійстві, найчастіше у осіб з atopічною схильністю. Оскільки посилена продукція *IgE* відображає активність *Th₂*-кліток, угнетаючу противогрибковий клітинний імунітет і сприяючу розвитку інфекції, виявлення рідкого або високого титру специфічного *IgE* може служити діагностичним і прогностичним показником. Мішенню для *IgE* часто служать гліколітичні ферменти грибів.

Існуючі дані не дозволяють відкинути роль антитіл при кандидозі, утверджуючи про абсолютну перевагу фагоцитозу і клітинних реакцій. Антитіла-опсонини до різних компонентів кандидних кліток перешкоджають адгезії, особливо адгезії до слизових оболонок при поверхневому і ендотеліальному — при дисемінованому кандидозі. Незважаючи на те, що антитіла до *Candida spp.*, як правило, рідко забезпечують пряму і опосередковану комплементом лізис грибкових кліток, блокування рецепторів і літичних ферментів збудителя має неабсолютно велике значення в захисті від інфекції.

Роль комплементу в захисті макроорганізму при глибокому кандидозі неперечлива. Однак конкретні механізми дії комплементарної системи і їх взаємодія між собою і іншими факторами імунітету залишаються нечіткими.

Взагалом роль комплементу полягає в зв'язуванні (прямо по альтернативному шляху і опосередкованому антитілами по класическому шляху) з опсонізацією або безпосереднім знищенням мікробів, а також в образо-

вании факторов, обеспечивающих хемотаксис фагоцитов.

Антитела класса IgG к манновым антигенам способны запускать активацию фактора C3 по классическому пути. Кроме того, сывороточный маннозосвязывающий белок (МВР) может способствовать активации классического пути, взаимодействуя с маннаном клеточной стенки. Несколькими исследованиями была доказана способность разных *Candida spp.* к активации альтернативного пути комплемента. При этом штаммы *C. albicans*, в отличие от остальных видов *Candida*, оказались неспособными связывать C3b фактор, но связывали C3d и iC3b [3]. Фактор C3b необходим для опсонизации и запуска терминального пути комплемента, приводящего к лизису микробов. Отсутствие связывания с C3b может означать неспособность комплемента к прямому лизису *C. albicans*.

Опсонизация клеток *C. albicans* с их последующим захватом может быть обеспечена только фактором iC3b, рецепторы к которому (CD11 или CR3) имеются у макрофагов, нейтрофилов и НК-клеток. Связь кандидного рецептора с iC3b при высокой температуре тела человека и гипертермии ослабляется.

По-видимому, CR3-рецептор клеток человека не является необходимым для успешной элиминации опсонизированных клеток *C. albicans*. В его отсутствие захват дрожжевых клеток обеспечивается другими рецепторами.

В эксперименте доказано снижение сопротивляемости и частые летальные исходы при глубоком кандидозе у животных, лишенных фактора C5.

При сахарном диабете нарушается электролитный обмен с дефицитом таких микроэлементов, как медь, железо, цинк, хром, йод. Развивается ацидоз, снижается рН крови до 6–7 (норма 7,35–7,45), повышаются ионы водорода и накапливается углекислота.

Все это ведет к интоксикации, липоматозу, ксантоматозу, жировой инфильтрации в органах, сбоем в ферментных и иммунных системах. Развивается ферментная катастрофа, способствующая атеросклерозу и иммунодефициту с дисбалансом Т- и В-звеньев иммунитета. Повышаются Т-хелперы, снижаются Т-супрессоры, активизируется ядерный хроматин. При увеличении иммунорегуляторного индекса можно исключить инсулит, но может присоединиться повышенная аутоиммунная реакция организма. Возможно, это прогностически неблагоприятно. При изме-

нении звена иммунитета проявляется повышение абсолютного и относительного количества бета-лимфоцитов, циркулирующих иммунокомплексов иммуноглобулинов С, что указывает на гиперреактивность бета-звена иммунитета. Именно этому звену и придают значение в деструкции мембран инсулярных клеток. И не только в железе, диффузные капиллярные нарушения с пониженной проницаемостью постепенно сопровождаются уплотнением мембран капилляров, околосоудистым отложением белковых редуцированных и сахароподобных веществ, развиваются микроангиопатии с блокадой микроциркуляторного русла. При последней создаются затруднения в потоке кислорода, и напряжение компенсаторной антиоксидантной активности сменяется истощением и появлением в крови элементов антиоксидантной патологии.

В патогенезе сахарного диабета, особенно инсулинозависимого типа, лежит аутоиммунная деструкция бета-клеток инсулярного аппарата. Генетическая склонность к диабету реализуется под воздействием внешних повреждающих факторов, ведущее место среди них принадлежит вирусам. Для иммунного статуса больных инсулинозависимым и инсулинонезависимым сахарным диабетом свойственно уменьшение Т-лимфоцитов (активных Т-лимфоцитов и Т-хелперов) и увеличение недифференцированных О-лимфоцитов. Характерное уменьшение секреции IgA слюны. Наблюдается также увеличение цитокинов: IL-1a, IL-4, туморнекротического фактора, количество которых повышается по мере развития ангионейропатий. Коррекция этих сдвигов внутривенным лазерным облучением крови, лазеропунктурой, введением «Эрбисола», препаратами альфа-липоевой кислоты приводит к уменьшению количества О-лимфоцитов и цитокинов в периферической крови, возобновление фагоцитарной и метаболической активности полиморфно-ядерных лимфоцитов, способствует ремиссии диабета.

В преклинической стадии диагностическое значение имеет определение в сыворотке крови антител к клеточным антигенам бета-клеток, а также тесты на толерантность к глюкозе (внутривенный и пероральный).

Таким образом, при хроническом кандидозе кожи требуется всестороннее обследование больных на исключение сахарного диабета и назначение соответствующего лечения, направленного на устранение как явных, так и скрытых проявлений нарушенного углеводного обмена.

Список литературы

1. Ариевич А.М., Шецирули Л.Т. Грибковые заболевания. Мецниереба.— Тбилиси, 1972.— 45 с.
2. Бадалян С.М., Топчян А.В. Исследование природных противогрибковых средств растительного происхождения // Успехи мед. микол.— М., 2004.— Т. 1.— С. 88—90.
3. Вальшев А.В., Перунова Н.Б., Вальшева И.В. и др. Факторы персистенции дрожжеподобных грибов рода *Candida* // Успехи медицинской микологии. Мат. II Всерос. конгр. по мед. микологии.— М., 2004.— Т. 1.— С. 53—54.
4. Горизонтов П.Д. Патологическая физиология экстремальных состояний.— М., 1988.— С. 7—35.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология.— М., 2000.— С. 632.
6. Делекторский В.В., Павлова Г.В., Яшкова Г.Н. Ультраструктура *Candida albicans* in vitro u in vivo и ее изменения под воздействием канестена // Вестн. дерматол. и венерологии.— 1979.— № 3.— С. 30—34.
7. Кашкин П.Н., Лисин В.В. Практическое руководство по медицинской микологии.— М., 1983.— С. 184.
8. Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии.— М., 1978.— С. 86.
9. Михеев Г.Н. Сахарный диабет как одна из причин своеобразия клиники дерматомикозов.— Л., 1975.— С. 36—51.
10. Соколова Г.А., Сильницкий П.А. Кандидоз мочеполовых органов у мужчин // Вестн. дерматол. и венерол.— 1997.— № 2.— С. 65.
11. Суворов А.П., Оркин В.Ф., Завьялов А.В. Микотическая инфекция стоп у больных сахарным диабетом // Успехи медицинской микологии. Мат. II Всерос. конгр. по медицинской микологии.— М., 2004.— Т. 2.— С. 182.
12. Хмельницкий О.К., Аравийская Р.А., Эжземпляр О.Н. Кандидоз (Патологическая анатомия, химиотерапия, лечебный патоморфоз).— Л., 1984.— С. 199.
13. Шеклаков Н.Д., Митич М.В. Имидазольные препараты в микологии // Вестн. дерматол. и венерол.— 1986.— № 7.— С. 4—8.

О.В. Рай, С.А. Туркевич

Патогенетичні механізми кандидозу шкіри при цукровому діабеті

При декомпенсованому цукровому діабеті відбуваються глибокі порушення метаболізму, які суттєво впливають на кислотно-лужний стан крові, що, зрештою, призводить до зниження активності ферментів дихального ланцюга. Розвивається клітинна гіпоксія і реєструється збільшення вмісту глюкози в дермі. Створюються умови для підвищення вірулентності патогенної мікрофлори шкіри, зокрема дріжджів і дріжджоподібних грибів. Патогенез кандидозу залежить від численних екзогенних та ендогенних чинників. Величезне значення мають неспецифічні і специфічні чинники захисту. Головну роль у патогенезі розвитку кандидозної інфекції відведено неспроможності клітинного імунітету — порушенню функції Т-лімфоцитів, взаємодії Т- і В-лімфоцитів, а також порушенню фагоцитарної активності нейтрофілів, моноцитів і меншою мірою — еозинофілів. При хронічному кандидозі шкіри необхідне всебічне обстеження хворих на виключення цукрового діабету і призначення відповідного лікування, спрямованого на усунення як явних, так і прихованих порушень вуглеводного обміну.

O.V. Rai, S.A. Turkevych

Pathogenetic mechanisms of candidiasis of the skin at a diabetes mellitus

At the decompensated diabetes mellitus there are deep violations of metabolism, that substantially influence on the acid-alkaline state of blood that in the end results in the decline of activity of enzymes of respiratory chain. A cellular hypoxia develops and registered increase of content of glucose in a derma. Terms are created for the increase of virulence of pathogenic microflora of skin, such as *Candida albicans*, mainly due to her glikofiliya. Pathogeny of candidiasis depends on numerous exogenous and endogenous factors. The heterospecific and specific factors of defence have an enormous value. A basic role in pathogeny of development of candida infection is taken to insolvency of cellular immunity — parafunction of T-cell, cooperation of T- and B-lymphocytes. At the chronic candidiasis of skin the comprehensive inspection of patients with is needed the exception of diabetes mellitus and setting of the corresponding treatment sent to the removal of both obvious and hidden displays of the broken carbohydrate exchange.



Д.С. Поліщук, С.І. Поліщук, С.А. Бондар
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Терапія хворих на орофаціальний кандидоз із інфекцією, спричиненою вірусом Епштейна—Барр

Ключові слова

Вірус Епштейна—Барр, імунodefіцитний стан, орофаціальний кандидоз.

Актуальною проблемою сучасної медицини є висока інфікованість населення одним із представників опортуністичних збудників – вірусом Епштейна—Барр (EBV). EBV уперше виділили з клітини лімфоми Беркїтта дослідники Епштейн і Барр у 1964 році, хоча цю інфекцію ще у 1884 році описав лікар Н.Ф. Філатов, назвавши її «ідіопатичне запалення шийних залоз». Згодом з'ясувалося, що вірус зумовлює розвиток назофарингеальної карциноми та гострого інфекційного мононуклеозу. Актуальність вивчення цієї патології зумовлена широкою циркуляцією вірусу, різноманітністю клінічних форм EBV-інфекції, специфічною тропністю вірусу до В-лімфоцитів. EBV-інфекція є інфекційним захворюванням імунної системи з хронічною персистенцією вірусу. Вважається, що 90–95 % населення земної кулі інфіковано хоча б одним вірусом *Herpesviridae*. Згідно з опублікованими даними, антитіла до EBV виявляють у 40–60 % дітей перших двох трьох років життя та у 80–90 % дорослих [1, 2, 8]. Якщо у перших інфікування відбувається у ранньому дитячому віці (до 3 років), то у других – приблизно в 1/3 випадків у підлітковому або молодому віці [1, 2, 6, 8, 11]. На сьогодні в Україні первинна EBV-інфекція перебігає як хронічне захворювання, для якого гострий період є скоріше винятком [3, 8]. EBV-інфекція у ранньому дитячому віці частіше не має клінічних виявів та перебігає безсимптомно або за типом респіраторної вірусної інфекції, тобто супроводжується неспецифічними виявами та практично не відрізняється від інших дитячих інфекцій [2, 3, 5]. На сьогодні EBV асоціюють з онкологічними, лімфопроліферативними, автоімунними захворю-

ваннями (ревматичною хворобою, системним червоним вовчаком, васкулітами, неспецифічним виразковим колітом тощо), синдромом хронічної втоми [1, 6, 8, 9]. У всьому світі збільшується кількість випадків виявлення EBV, що пов'язано з поліпшенням якості діагностики [2, 3, 8].

Епідемічному поширенню EBV-інфекції сприяє велика кількість хворих та вірусоносіїв, а також різноманітність шляхів передачі вірусу: повітряно-краплинний, контактний-побутовий, статевий та парентеральний.

Останніми роками найбільше увагу вчених привертає хронічна форма EBV-інфекції, яка розвивається у 20–35 % пацієнтів [1, 2, 3, 8]. Хронічна EBV-інфекція є однією з найактуальніших проблем сучасної педіатрії та інфектології, що пов'язано з епідемічним поширенням захворювання, тривалим перебігом з періодичними реактиваціями інфекційного процесу, можливістю розвитку бактеріальних та грибкових ускладнень, резистентних до лікування антимікробними та протигрибковими препаратами, що своєю чергою відвертають увагу клініцистів від справжньої причини хвороби. Виникнення ускладнень пов'язано з індукцією вторинного імунodefіциту. Хронічна EBV-інфекція характеризується довготривалим рецидивним перебігом, клінічними і лабораторними ознаками вірусної активності та може перебігати у вигляді: хронічної активної EBV-інфекції, генералізованої форми хронічної інфекції, атипової та латентної форми хронічної інфекції, синдрому хронічної втоми, синдрому імунної депресії.

Зростає останнім часом і кількість хворих на дерматози, в яких бактеріально-грибкова інфек-

ція поєднується з вірусною, що призводить до резистентності при використанні традиційних методів лікування дерматозу [4].

Гриби роду *Candida* є представниками умовно-патогенної мікрофлори людини і за певних умов та сприятливих для них факторів можуть виявляти патогенні властивості. Гриби роду *Candida* є одноклітинними аеробними мікроорганізмами. Молоді клітини мають колоподібну, або яйцеподібну форму, а зрілі — овальну, або подовжену. Діаметр клітин коливається від 2 до 5 мкм. Справжнього міцелію дріжджоподібні гриби не мають, а утворюють псевдоміцелій. Розмножуються дріжджоподібні гриби безстатевим шляхом — брунькуванням, утворюючи бластоспори, що не відокремлюються і утворюють псевдоміцелій. За результатами численних досліджень, доведено, що *C. albicans* є найбільш патогенним видом серед дріжджоподібних, який володіє виразною адгезією до багатошарового епітелію [4].

Під час клінічних оглядів пацієнтів ми помітили, що останнім часом збільшилася кількість хворих: дітей, підлітків та дорослих з ураженням шкіри обличчя, слизових оболонок та червоної облямівки губ. Хворим встановлено такі діагнози: кандидоз шкіри та слизових оболонок; себорейний дерматит шкіри обличчя, ускладнений кандидозом; періоральний дерматит, ускладнений кандидозом. Ураження шкіри та слизових оболонок мали хронічний характер, складно піддавалися лікуванню. Також у хворих спостерігалися часті ГРВІ (5—6 та більше на рік), стоматит, піодермія. Хворі скаржилися на слабкість, кволість, головний біль, знепретомнення, погіршення апетиту, пітливість, біль у м'язах та суглобах, порушення носового дихання, емоціональну лабільність. Часто спостерігалася субфебрильна температура, збільшувалися лімфатичні вузли. Заїди у вигляді глибоких болючих тріщин у куточках рота з мацерованим блідим епідермісом по краю та інфільтрацією в основі. Велика кількість типових сироподібних плівок на набряклій, застійного кольору слизовій оболонці щік, піднебіння, ясен та язика. Язик географічний або гладенький без звичайного малюнка за рахунок набряку ниткоподібних сосочків. У зскрібках шкіри та слизових оболонок виявляли дріжджоподібні гриби.

Нас зацікавило, що слугує тригером у механізмі розвитку імунodefіцитного стану при орофациальному кандидозі. Чи не є вірус Епштейна — Барр (EBV-інфекція) цим чинником?

Матеріали та методи

Досліджено випадки 42 хворих віком від 2 до 78 років, яким на підставі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного обстеження було

встановлено діагноз: орофациальний кандидоз, хронічна активна форма EBV-інфекції у стадії реактивації.

Діагноз встановлювали на підставі таких даних: анамнезу життя та захворювання; особливостей клінічного перебігу дерматозу; дослідження зскрібка зі слизових оболонок та шкіри на міцелій гриба; дослідження титру специфічних антитіл класу IgM, IgG до EBV методом імуноферментного аналізу; дослідження наявності ДНК EBV-інфекції методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати та обговорення

Під нашим спостереженням перебувало 42 хворих, з яких: дітей від 2 до 14 років — 21 (50 %); підлітків від 16—18 років — 3 (7,1 %); дорослих від 19 до 78 — 18 (42,9 %). Жінок було 26, чоловіків — 16. Усі пацієнти перебували на амбулаторному лікуванні з рецидивним орофациальним кандидозом протягом 2011 року.

У хворих під час огляду були такі клінічні вияви: почервоніння, набряк шкіри обличчя, сухість, лущення шкіри, заїди, стоматит, гіперемія слизової оболонки зів та задньої стінки глотки. У деяких пацієнтів на шкірі верхніх кінцівок, грудей та спини спостерігалися папульозні висипання, незначний свербіж у ділянках ураження. В 30 % пацієнтів пальпувалися болючі підщелепні та передньо-шийні лімфатичні вузли діаметром до 1,7 см.

Для верифікації діагнозу кандидозу робили зскрібки на дріжджоподібні гриби зі шкіри обличчя та слизових оболонок з подальшою мікроскопією. Для виявлення маркерів EBV-інфекції використовували серологічні методи з визначенням специфічних антитіл: анти-EBV IgG EA (до раннього антигену), анти-EBV IgG VCA (до капсидного антигену), анти-EBV IgG EBNA (до ядерного антигену), анти-EBV IgM VCA (до капсидного антигену). Також використовували метод ПЛР, яким визначали ДНК EBV-інфекції у крові та слині.

Під час дослідження не виявлено ознак EBV-інфекції лише у 10 із 42 (23,8 %) пацієнтів. У 32 (76,2 %) хворих у слині та крові виявлено маркери EBV-інфекції (таблиця). Анти-EBV IgG EA виявлено у 31,2 % пацієнтів, анти-EBV IgG VCA — у 31,3 %, анти-EBV IgG EBNA — у усіх пацієнтів (100 %), анти-EBV IgM VCA — у 56,2 %, ДНК EBV у крові — у 34,4 %, ДНК EBV у слині — у 81,2 %.

Таким чином, у всіх хворих було встановлено хронічну активну форму EBV-інфекції на підставі виявлення анти-EBV IgG EBNA, анти-EBV IgG EA, анти-EBV IgG VCA, стадія реакти-

Таблиця. Показники специфічних маркерів EBV-інфекції у хворих на орофациальний кандидоз

Маркери EBV-інфекції	Кількість хворих (n = 32)
Анти-EBV IgG EA (до раннього антигену)	10
Анти-EBV IgG VCA (до капсидного антигену)	10
Анти-EBV IgG EBNA (до ядерного антигену)	32
Анти-EBV IgM VCA (до капсидного антигену)	18
ДНК EBV у крові	11
ДНК EBV у слині	26

вації процесу — виявлення у хворих анти-EBV IgM VCA.

Враховуючи результати дослідження, слід зауважити, що поєднання вірусу Епштейна — Барр з орофациальним кандидозом сприяє резистентності до лікування грибової інфекції. Тому до комплексного лікування було включено етіотропні засоби противірусної активності. Так, у дорослих ми застосовували: ацикловір («Медовір») по 800 мг перорально 5 разів на добу через рівні проміжки часу, 10 діб. Крім препаратів групи ацикловіру, застосовували препарати інтерферонів. Підставою для цього є їхня здатність пригнічувати процес розмноження віріонів та знижувати концентрацію у крові й тканинах. Інтерферони пригнічують білки, що входять до складу оболонки, капсиду й геному вірусів. Препарати інтерферонів-α («Лаферобіон», «Лафе-

рон») призначали пацієнтам у середній дозі 1 млн МО внутрішньом'язово через день № 10.

У дітей та підлітків використовували «Ліпоферон» у таких вікових дозах: від 3 до 7 років — по 0,5 млн МО 1 раз на добу, від 7 до 15 років — 1 млн МО 2 рази на добу; 15–18 років — по 1 млн МО 3 рази на добу. Курс лікування становив 10 діб.

Паралельно для лікування кандидозу було використано протикандидозні препарати групи флуконазолу («Фунготек», «Медофлюкон») у вікових дозах, вітаміни групи В та антигістамінні препарати, місцево — крем «Пімафукорт» протягом 2–3 тижнів.

У хворих з поєднаною мікотично-вірусною інфекцією з третього-п'ятого дня лікування зникали заїди, почервоніння та лущення шкіри, зменшувалася сухість шкіри, поліпшувався соматичний стан.

Висновки

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих з орофациальним кандидозом, поєднаним з вірусом Епштейна — Барр, препаратів групи ацикловірів та рекомбінантного α-інтерферону сприяло підвищенню ефективності терапії.

У практичній діяльності лікар-дерматолог зустрічається із ситуаціями, коли для встановлення діагнозу та призначення лікування необхідні глибокі знання не лише дерматологічної патології, а й суміжної інфекційної патології, що ще раз свідчить про мультидисциплінарний характер дерматології.

Список літератури

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа): Методические рекомендации // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2011.— № 2 (41).— С. 30–36.
2. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа): Методические рекомендации // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2011.— № 4 (43).— С. 69–75.
3. Крамарев С.А., Выговская О.В. Хроническая Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей: клинические проявления, диагностика, лечение с использованием препарата Липоферон // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2010.— № 9–10 (38–39).— С. 60–68.
4. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.М., Кулага С.М. Грибовые болезни и их осложнения. Клиника, диагностика, лечение: Руководство для врачей.— Луганск: Эльтон-2, 2006.— 520 с.
5. Куртасова Л.М., Андреева А.А., Голованова А.Е. Иммунологические показатели и цитокиновый статус в динамике инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна — Барр у детей // Аллергол. и иммунол.— 2008.— Т. 9, № 2.— С. 218–222.
6. Маричев І.І. Серологічні і молекулярно-біологічні методи дослідження при інфекції, викликаній вірусом Епштейна — Барр // Лаборат. діагност.— 2007.— № 4 (42).— С. 19–25.
7. Покровська Т.В. Динаміка цитокинового профілю у підлітків, хворих на гостру і хронічну Епштейна — Барр вірусну інфекцію // Інфекційні хвороби.— 2008.— № 4.— С. 30–35.
8. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О. Ефективність застосування Гропрінозину у хворих із хронічною інфекцією, зумовленою вірусом Епштейна — Барра у стадії реплікації вірусу // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2011.— № 4 (43).— С. 60–68.
9. Юлиш Є.І., Волославець О.П., Кривоусков С.П. та ін. Роль вірусу Епштейна — Барр у стані здоров'я дітей, які часто і тривало хворіють // Інфекційні хвороби.— 2005.— № 2.— С. 34–39.
10. Sitki-Green D.L., Edwards R.H., Covington M.M., Raab-Traub N. Biology of Epstein — Barr virus during infection mononucleosis // J. Infect Dis.— 2004.— Vol. 189, N 3.— P. 483–492.
11. Tsai M.H., Hsu C.J., Yen M.H. et al. Epstein Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children // J. Microbiol. Immunol. Infect.— 2005.— Vol. 38.— P. 255–261.

Д.С. Полищук, С.И. Полищук, С.А. Бондарь

Терапия больных орофациальным кандидозом с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна — Барр

Проведено исследование, показывающее связь орофациального кандидоза с вирусом Эпштейна — Барр, при котором наблюдается усложнение течения орофациального кандидоза. Включение в комплексное лечение препаратов группы ацикловира, рекомбинантного α -интерферона, липоферона, флуконазола, антигистаминных, витаминов группы В способствовало повышению эффективности в лечении больных.

D.S. Polishchuk, S.Y. Polishchuk, S.A. Bondar

Therapy of the patients with orofacial candidiasis and Epstein–Barr virus infection

Research that shows connection of orofacial candidiasis with Epstein–Barr virus in which could increase possibility of complications of orofacial candidiasis was made. Inclusion into the complex treatment medicines of acyclovir group, recombinant α -interferon, lipoferon, fluconazol, antihistaminic drugs and vitamins B showed a high efficacy.

M.F. de Chauvin

Больница Сен-Луи системы государственных больниц
Университет имени Дени Дидро, Париж, Франция

Исследование по изучению деконтаминации стелек, колонизированных *Trichophyton rubrum*: эффект 1 % порошка-спрея тербинафина и 1 % раствора-спрея тербинафина*

Дерматофиты представляют собой нитчатые грибы, поражающие ороговевшие ткани, включая роговой слой кожи, ногти и волосы, что приводит к развитию ряда инфекций, которые рассматриваются как важная проблема здравоохранения [1]. Например, дерматофиты являются возбудителями микоза стоп (*tinea pedis*) — распространенной контагиозной инфекции кожи, требующей лечения. Результаты различных эпидемиологических исследований продемонстрировали, что некоторые поверхности в бассейнах (например, бордюры бассейна, трамплины для прыжков в воду, душевые поддоны), спортивных залах (маты, душевые поддоны) и другие места, где люди ходят босиком, могут контаминироваться частицами кожи, инфицированной дерматофитами [2]. Это поверхности, с которыми люди соприкасаются влажными или вспотевшими стопами. Общеизвестно, что такие поверхности являются источником инфекции, вызванной дерматофитами, как было продемонстрировано в исследовании К. Watanabe и соавт. [3]. Следовательно, обувь, надеваемая на босые ноги, является потенциальным резервуаром грибковой инфекции, что может играть определенную роль в персистенции или рецидивировании дерматофитии стоп. Согласно оценкам, дерматофиты могут оставаться жизнеспособными в течение нескольких месяцев или лет при локализации на очень небольших частицах кожи [4]. В нашей ла-

боратории в больнице Сен-Луи (Париж) мы в течение одного лета снимали стельки с обуви, которую носили на босые ноги пациенты, у которых была обнаружена дерматофития стопы. Из материала, взятого с обуви этих пациентов, мы выделили культуры дерматофитов, которые, как известно, вызывают дерматофитию стоп. Со времени этого исследования, исходя из эмпирического подхода, мы предлагали нашим пациентам, которые получали лечение по поводу дерматофитии стопы, дезинфицировать обувь одним из имеющихся в продаже противогрибковых препаратов (в виде порошка или спрея).

В двух недавних исследованиях *in vitro* изучалось действие дезинфицирующих средств на дерматофиты. А.К. Gupta и соавт. подвергли артроконидии, принадлежащие трем видам рода *Trichophyton* (*T. mentagrophytes*, *T. raubitschekii* и *T. tonsurans*), воздействию различных химических дезинфицирующих веществ и двух фармацевтических препаратов, содержащих бифоназол и тербинафин, и оценивали уровень эрадикации, или количество выживших колоний в культуре. 1 % хлор и 0,01 % тербинафин оказались наиболее эффективными средствами [5]. М.А. Ghannoum и соавт. в исследовании, представленном Европейской академией дерматологии и венерологии в 2008 году [6], оценивали активность противогрибковых веществ (масла чайного дерева и толнафтата) на дисках с материалом, забор которого производился со стелек и кожи обуви, с последующей культивацией на чашках Петри. Они сделали вывод о том, что комбинация этих двух противогрибковых ве-

* J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2011.—
DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04176.x

ществ была более эффективной, чем каждое из веществ, используемое в отдельности.

Однако до настоящего времени не проводились исследования в условиях реальной ситуации с целью объективной оценки возможности деконтаминации стелек закрытой или открытой обуви с помощью местного применения антимикотика в виде порошка или раствора. Цели настоящего исследования: 1) оценить способность порошка и раствора, содержащего противогрибковое вещество тербинафин (обладающее известной эффективностью в отношении дерматофитов [7]), дезинфицировать стельки обуви, колонизированной *T. rubrum* из инфицированных чешуек; 2) определить время контакта тербинафина со стелькой, необходимое для достижения эффекта деконтаминации. Протокол исследования максимально соответствовал требованиям существующей практики.

Материалы и методы

Исследованы три вида стелек различного состава, традиционно используемые в повседневной обуви, спортивной обуви и открытой обуви: войлочные стельки («нить из овечьей шерсти и вискозы») (стельки F, войлок); стельки из пористой резины с «активированным углем», с волокном, склеенным с парусиной, футерованные слоем из мягкого латекса с добавлением активированного угля (стельки M, латекс); стельки из натуральной овечьей кожи (стельки C, кожа). Все они приобретались у обычных розничных торговцев (производство компании DeClermont, Франция).

Чешуйки кожи, инфицированные *T. rubrum*, используемые для инфицирования изучаемых

стелек, получали из микологических образцов, забор которых производился из кожи ступни или участков между пальцами стопы пациентов, которые явились на отбор микологических образцов в нашей лаборатории в Дерматологической клинике больницы Сен-Луи (Париж). Дизайн исследования схематически представлен на рис. 1.

Мы рассортировали чешуйки кожи, полученные из различных микологических образцов, на три серии (X1, Y1, Z1), после того, как инфекция, вызванная возбудителем *T. rubrum*, была подтверждена с помощью непосредственного (микроскопического) исследования, в результате которого четко визуализировалась гифа дерматофита, а также с помощью микробиологического исследования с выделением культуры дерматофита (рис. 2А). Для того чтобы подтвердить персистирующую контагиозность чешуек, на трех сериях (X1, Y1, Z1) выращивали новую микологическую культуру; рост *T. rubrum* наблюдался на трех группах материала (рис. 2Б). Серию X1 использовали для инфицирования войлочных стелек, серию Y1 — латексных, серию Z1 — кожаных.

После достаточного увлажнения стелек стерильным изотоническим раствором натрия хлорида с помощью пульверизатора-испарителя, аналогичное количество инфицированных чешуек (массой 0,5 г) наносили на три типа стелек войлочные, латексные и кожаные (рис. 3).

Стельки увлажняли, чтобы воспроизвести условия естественного потоотделения и дать возможность чешуйкам прикрепиться к поверхностям. Для оценки каждого типа стельки и



Рис. 1. Дизайн исследования и время проведения различных процедур и осмотров/исследований

каждого эксперимента по определению времени контакта использовали по три отдельные стельки: одна выступала в качестве контроля и не подвергалась обработке тербинафином, одну стельку обрабатывали раствором-спреем тербинафина и одну стельку — порошком-спреем тербинафина.

Каждую стельку помещали отдельно в новую картонную обувную коробку, после чего коробки помещали в шкаф при температуре окружающей среды. Стельки повторно увлажняли стерильным изотоническим раствором натрия хлорида с помощью распылителя в течение 48 ч перед обработкой. Это выполнялось с целью предупреждения полного усыхания гиф дерматофитов, присутствующих в инокулированных чешуйках кожи. После 48 ч увлажнения стельки обрабатывали раствором-спреем тербинафина (стельки, обозначенные цифрой «1») или порошком-спреем тербинафина (обозначенные цифрой «2»); контрольные стельки (обозначенные как «Т») не подвергались обработке. Антимикотик оставляли на 48 ч (стельки «А») и 96 ч (стельки «В»). Таким образом, как показано в таблице, каждая стелька идентифицировалась трехзначным кодом, включающим продолжительность инкубирования (А или В), произведенную обработку (Т, 1, или 2) и тип стельки (F, M или C).

После завершения 48- или 96-часового периода инкубирования производился забор всех чешуек, нанесенных на различные типы стелек, отдельно, посредством соскоба, используя шабер Vidal. Чешуйки, полученные таким образом, вносили в пробирки с агаром Сабуро с хлорамфениколом, гентамицином и актидионом (ссылочный номер 56596 Bio-rad). Количество чешуек, полученных из каждой стельки, было достаточным для того, чтобы каждый раз засеивать материалом по две пробирки со средой Са-

буро. Пробирки с культурами помещали в термостат для бактериальных культур и выдерживали при температуре 27 °С. Первый осмотр пробирок проводили по истечении 3 нед (время, необходимое для роста и идентификации колоний *T. rubrum*), а второй осмотр — по истечении 6 нед.

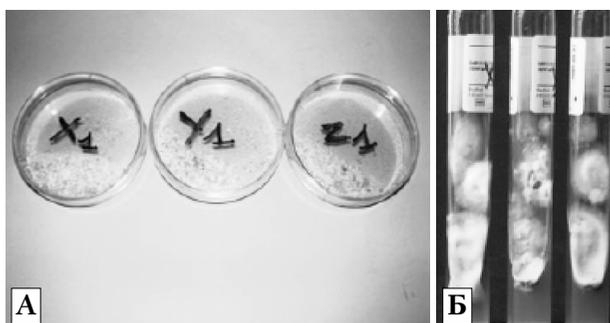


Рис. 2. Три серии чешуек кожи (X, Y, Z), используемые для инфицирования стелек (А), и их соответствующие положительные культуры с наличием роста, демонстрирующие их инфицирующую способность (Б)

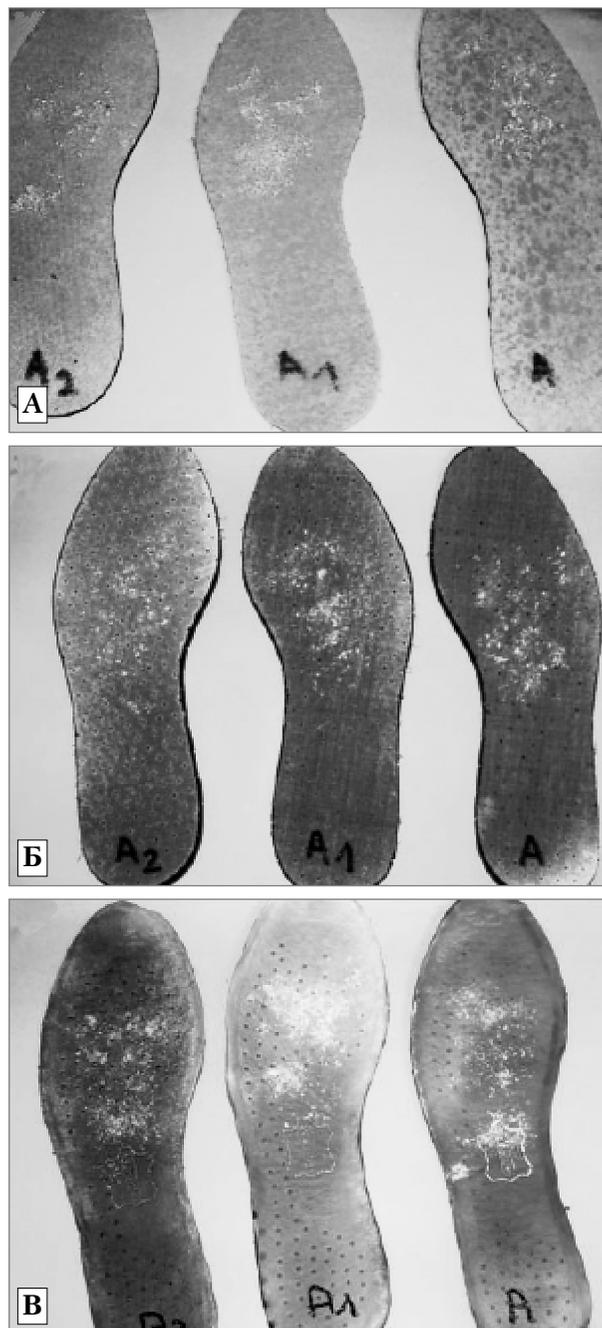


Рис. 3. Три типа стелек, колонизированных возбудителем из инфицированных чешуек кожи, перед нанесением тербинафина: войлочные (А), латексные (Б) и кожаные (В). Каждый набор стелек обрабатывали (слева направо): 1 % порошком-спреем тербинафина (А2); 1 % раствором-спреем тербинафина (А1); контроль, отсутствие обработки (А)

Таблиця. **Трехзначный код, указывающий на продолжительность инкубирования, произведенную обработку и тип стельки**

Обработка	Продолжительность инкубирования		Стелька
	48 ч	96 ч	
Контроль (без обработки)	ATF	BTF	Войлок
	ATM	BTM	Латекс
	ATC	BTC	Кожа
1 % раствор-спрей тербинафина	A1F	B1F	Войлок
	A1M	B1M	Латекс
	A1C	B1C	Кожа
1 % порошок-спрей тербинафина	A2F	B2F	Войлок
	A2M	B2M	Латекс
	A2C	B2C	Кожа

Результаты

Все шесть культур, полученные из посевного материала из трех необработанных контрольных стелек, продемонстрировали наличие многочисленных колоний *T. rubrum* в двух культуральных пробирках через 48 ч (ATF, ATM, ATC) и через 96 ч (BTF, BTM, BTC) независимо от используемого типа стельки.

В то же время все культуры, полученные из посевного материала из обработанных стелек, оставались стерильными во всех пробирках с культурами и на всех типах стелек, как для образцов, взятых через 48 ч (стельки A1F, A1M, A1C, A2F, A2M, A2C) (рис. 4), так и для образцов, взятых через 96 ч (стельки B1F, B1M, B1C, B2F, B2M, B2C) (рис. 5), после однократного применения спрея тербинафина. Эти культуры были стериль-

ными как через 3 нед, так и через 6 нед выдерживания в термостате для бактериальных культур (см. рис. 4, 5).

Обсуждение

Результаты этого исследования, впервые проводившегося в условиях реальной ситуации, четко указывают на возможность успешно обрабатывать стельки закрытой или открытой обуви, колонизированные *T. rubrum* из инфицированных чешуек кожи. Тербинафин, применяемый в виде либо лекарственной формы 1 % раствора-спрея, либо лекарственной формы 1 % порошка-спрея, продемонстрировал удовлетворительную эффективность, и даже после однократного применения препарата дерматофиты больше не высевались через 48 ч после его нанесения, независимо от типа стельки, колонизированной дерматофитами.

Цель этого исследования, как и цель исследования, описанного М.А. Ghannoum [6], состояла в исключении вероятности реконтаминации из локализаций, предпочитаемых возбудителями инфекции, таких как закрытая и открытая обувь, с целью предупреждения повторного инфицирования и рецидивов при лечении микоза стоп и онихомикоза, вызванных дерматофитами, — заболеваний, наиболее часто ассоциирующихся с *T. rubrum* [3].

В результате была продемонстрирована необходимость противогрибковой обработки обуви, надеваемой на босые ноги, что мы поддерживали и рекомендовали до настоящего времени, исходя из эмпирического подхода.

Следовательно, пациентам рекомендуется дезинфицировать стельки всех закрытых или



Рис. 4. Результаты культивирования через 48 ч контакта тербинафина со стелькой. Эти девять пробирок (слева направо) содержат следующие образцы: ATF, ATM, ATC/A1F, A1M, A1C/A2F, A2M, A2C. А — 48 ч инкубирования; Т — контроль, 1 — раствор-спрей, 2 — порошок-спрей; F — войлок; М — латекс; С — кожа



Рис. 5. Результаты культивирования через 96 ч контакта тербинафина со стелькой. Эти девять пробирок (слева направо) содержат следующие образцы: BTF, BTM, BTC/B1F, B1M, B1C/B2F, B2M, B2C. В — 96 ч инкубирования; Т — контроль, 1 — раствор-спрей, 2 — порошок-спрей; F — войлок; М — латекс; С — кожа

открытых видов обуви, надеваемой на босые ноги. Деконтаминация носков не является необходимой при условии, что носки регулярно стираются и должным образом сушатся. Результаты этого исследования свидетельствуют в пользу рекомендации об однократном наружном применении 1 % раствора-спрея тербинафина или

1 % порошка-спрея тербинафина при нанесении на закрытую обувь или стельки в начале лечения микоза стоп. Повторно тербинафин следует нанести через месяц, когда будет достигнуто излечение межпальцевых участков на стопе, с тем, чтобы гарантировать эрадикацию дерматофитов из стелек или обуви.

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

Список литературы

1. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections // J. Am Acad Dermatol.— 1994.— Vol. 31.— P. 21–25.
2. Lacroix C., Baspeyras M., de la Salmoniere P. et al. Tinea pedis in European marathon runners // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2002.— Vol. 16.— P. 139–142.
3. Watanabe K., Taniguchi H., Katoh T. Adhesion of dermatophytes to healthy feet and its simple treatment // Mycoses.— 2000.— Vol. 43.— P. 45–50.
4. Suhonen R.E., Dawber R.P.R., Ellis D.E. Fungal infections of the skin, hair and nails.— 1st ed.— London: Martin Dunitz Ltd, 1999.— P. 3.
5. Gupta A.K., Ahmad I., Summerbell R.C. Comparative efficacies of commonly used disinfectants and antifungal pharmaceutical spray preparations against dermatophytic fungi // Med. Mycol.— 2001.— Vol. 39.— P. 321–328.
6. Ghannoum M.A., Mukherjee P.K., Birnbaum J.E. Activity of essential oils and antifungals against contaminated footwear using a novel bioassay model.— Paris: EADV, 2008. Poster FP0493
7. Ortonne J.P., Feuillade de Chauvin M., Korting H.C. et al. Meta-analyses comparing a single application of terbinafine 1 % film-forming solution with other topical treatments for tinea pedis // Eur. Dermatol.— 2009.— Vol. 4.— P. 19–28.

M.F. de Chauvin

Дослідження з вивчення деконтамінації устілок, колонізованих *Trichophyton rubrum*: ефект 1 % порошку-спрея тербінафіну та 1 % розчину-спрея тербінафіну

Взуття, яке вдягають на босі ноги, є постійним джерелом грибкової інфекції, що призводить до персистивної дерматофітії. Мета — оцінити ефективність двох лікарських форм тербінафіну (1 % порошку-спрея або розчину-спрея) в обробці устілок, колонізованих *Trichophyton rubrum* з інфікованих лусочок шкіри, і визначення часу контакту, необхідного для досягнення ефекту деконтамінації. Лусочки інфікованої шкіри масою 0,5 г, забір яких здійснювали зі ступень пацієнтів з підтвердженою інфекцією *T. rubrum*, наносили на устілки, заздалегідь зволожені стерильним розчином натрію хлориду (з метою імітації потовиділення). Випробуванню піддавали три види устілок (повстяні, латексні та шкіряні). Після інкуляції кожну устілку поміщали окремо в нову картонну коробку при температурі доквілля і повторно зволожували стерильним фізіологічним розчином упродовж 48 год перед обробленням; необроблені устілки використали як контроль. Зскрібки лусочок робили через 48 або 96 год і вносили матеріал у пробірки з агаром Сабуро, інкубували за температури 27 °C і досліджували через 3 і 6 тиж. У культурах, отриманих з патогенного матеріалу всіх контрольних устілок, спостерігали численні колонії *T. rubrum*. Навпаки, культури, отримані з матеріалу всіх устілок, одноразово оброблених 1 % розчином-спреем або порошком-спреем тербінафіну, і взяті після контакту з препаратом через 48 або 96 год, залишалися стерильними через 3 і 6 тиж. Результати цього дослідження свідчать про успішну обробку устілок, колонізованих *T. rubrum* з інфікованих лусочок шкіри. 1 % розчин-спрей і порошок-спрей тербінафіну продемонстрували хорошу ефективність; дерматофіти більше не висівалися через 48 год після одноразового застосування тербінафіну.

M.F. de Chauvin

A study on the decontamination of insoles colonized by *Trichophyton rubrum*: effect of terbinafine spray powder 1 % and terbinafine spray solution 1 %

Shoes worn with bare feet function as a fungal reservoir and lead to persistent dermatophytosis. Objective - to evaluate two formulations of terbinafine (1 % spray powder or solution) to treat the insoles of shoes colonized by skin scales infected with *Trichophyton rubrum* and to determine the contact time necessary to achieve decontamination. Infected skin scales weighing 0.5 g, taken from the feet of patients with confirmed *T. rubrum* infection, was dispersed onto insoles pre-moistened with sterile saline solution (to mimic perspiration). Three types of insole were tested (felt, latex, leather). After inoculation, insoles were placed separately in new cardboard boxes at ambient temperature, and re-humidified with sterile normal saline solution for 48 h before being treated; untreated insoles served as controls. Scales were scraped off at 48 h or 96 h, and dropped into tubes of Sabouraud agar, incubated at 27 °C and examined at 3 and 6 weeks. Results Cultures from all control insoles showed numerous *T. rubrum* colonies. In contrast, cultures from all insoles treated with a single application of terbinafine 1 % spray solution or powder, and taken after 48 h or 96 h contact with the product, remained sterile at 3 weeks and 6 weeks. Conclusion This study demonstrated the successful treatment of insoles colonized by *T. rubrum*-infected skin scales. Terbinafine 1 % spray solution and powder showed good efficacy; the dermatophyte could no longer be cultured 48 h after a single application of terbinafine.



Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова

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

Доцільність застосування протирецидивної терапії у хворих на генітальний герпес

Ключові слова

Генітальний герпес, ацикловір, протирецидивна терапія.

Захворюваність на герпес в Україні, за попередніми даними, сягає 120–200 осіб на 10 тис. населення, а в країнах СНД щорічний приріст хворих із герпетичною інфекцією становить майже 20 млн осіб на рік.

У світі герпесвірусні інфекції є найчастішими антропонозними інфекціями. На сьогодні вірусом простого герпесу інфіковано понад 90 % населення земної кулі, майже 20 % мають його клінічні вияви, що створює серйозну медико-соціальну проблему сучасності. Кількість нових хворих щороку збільшується на 10 %. Серед хворих з онкологічною патологією герпетична інфекція зустрічається у 50 % випадків, а у ВІЛ-інфікованих — в 75–90 %.

Герпетична інфекція сечостатевих органів (генітальний герпес), за даними вітчизняних та зарубіжних дослідників, сьогодні є однією з найпоширеніших з інфекцій, які передаються переважно статевим шляхом. Водночас обліку підпадають лише симптоматичні форми захворювання, які виявлено більше ніж у 86 млн осіб [2]. За даними Департаменту здоров'я США, носієм вірусу є кожна шоста людина, антитіла до вірусів простого герпесу виявляють у 200 випадках на 100 тис. населення, а в країнах Євросоюзу антитіла до вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів виявляють більше ніж 80 випадків на 100 тис. населення, навіть без будь-яких клінічних виявів захворювання.

Генітальний герпес характеризується поліморфізмом клінічних виявів, хронічним рецидивуючим перебігом та різноплановими ускладненнями, зокрема запальними процесами

органів малого таза, порушеннями репродуктивної функції, внутрішньоутробним інфікуванням плода та новонародженого, а також ускладненням перебігу інфекцій іншої етіології. Крім того, хронічний перебіг з частими рецидивами може спричинити суттєві психосоматичні розлади.

Рівень захворюваності на рецидивуючий генітальний герпес сягає від 2 до 6 % серед населення репродуктивного віку, що становить більше ніж 14 % у структурі всіх захворювань, які передаються статевим шляхом в Україні. Але відомо, що в Україні дотепер не проводили досліджень епідеміології генітального герпесу, достовірного статистичного аналізу рівня захворюваності, пов'язаної з цією інфекцією, як і обліку всіх інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Поширеність генітального герпесу значно вища, ніж інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини, гепатиту В, ВІЛ. Антитіла до ВПГ-2 виявляють у 20–50 % пацієнтів, які звертаються до дерматовенеролога з будь-якого іншого приводу, навіть якщо в них ніколи не було клінічних виявів захворювання [6]. Генітальний герпес на відміну від інших інфекцій має високий рівень виникнення рецидивів, що зумовлено персистенцією вірусу.

Генітальний герпес (ГГ) як окремий випадок ВПГ-інфекції належить до одного з найпоширеніших захворювань, що передаються статевим шляхом, і відрізняється від інших хвороб цієї групи довічним виявленням збудника в організмі людини (латенція), що визначає високий відсоток формування рецидивних форм хвороби.

Герпетичні висипання на статевих органах, що супроводжуються свербіжем, печінням і нездужанням, які повторюються протягом багатьох років, часто перешкоджають створенню сім'ї, порушують нормальне статеве життя, можуть призводити до неврастенічних та депресивних станів. У жінок з тенденцією до безсимптомному перебігу генітального герпесу частіше спостерігаються інші ускладнення — часті викидні та зараження плода. Первинне інфікування чи рецидиви під час вагітності можуть призвести до внутрішньоутробного зараження, до ушкоджень, після яких подальший розвиток плоду стає неможливим або супроводжується тяжкими ускладненнями, а інфікування під час пологів може бути причиною тяжких неонатальних та постнатальних захворювань новонароджених. Наслідком внутрішньоутробного інфікування плода або інтранатального інфікування новонародженого можуть бути каліцтва, розумове недорозвинення дитини і навіть летальний кінець.

Історично виникнення ГГ асоціювалося з ВПГ-2, і саме за частотою виявлення антитіл (АТ) до цього серотипу вірусу під час епідеміологічних досліджень робляться висновки про поширеність інфекції. (Раніше вважалося, що ВПГ-1 частіше ідентифікується при ураженні шкіри обличчя, верхніх кінцівок, тулуба.) На сьогодні встановлено, що генітальний герпес, спричинений ВПГ-1, виявляється значно частіше. Генітальна інфекція, зумовлена ВПГ-1, рецидує порівняно рідко, частіше рецидиви виникають у хворих з високим титром антитіл до ВПГ-2.

Проблема генітальної герпетичної інфекції поглиблюється зростанням кількості випадків безсимптомної та атипичної форм інфекції, що не дає змоги провести достовірний аналіз рівня захворюваності, а також складністю діагностики та відсутністю ефективних методів лікування.

ГГ уражує всі популяційні групи. Проте головна проблема полягає в тому, що під час лікування, діагностики і профілактики цього захворювання нерідко спостерігається неузгодженість у діях спеціалістів — представників різних наукових шкіл, настанови яких мають абсолютно протилежний характер. Визнаною є практика створення клінічних рекомендацій на підставі даних доказової медицини.

Герпетична інфекція об'єднує групу захворювань, спричинених родиною *Herpesviridae*. Її представники надзвичайно поширені в природі. На сьогодні відомо майже 80 різною мірою вивчених герпесвірусів, 7 з них виділено від людини, інші — від тварин різних видів. Усі вони на під-

ставі особливостей біологічних властивостей розділені на три підродини — *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae*.

До підродини *Alphaherpesvirinae* належить опис Simplex virus (HSV). У людини зустрічаються HSV-1 (герпесвірус типу 1) і HSV-2 (герпесвірус типу 2), а також представник роду *Poikilovirus* — вірус вітряної віспи/оперізувального лишаю (*varicella/herpes zoster*) — VZV, він же — герпесвірус людини типу 3. Герпесвірус людини типу 4 — вірус Епштейна — Барр (EBV) належить до підродини *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus* і спричиняє інфекційний мононуклеоз. Герпесвірус людини типу 5 — цитомегаловірус з роду *Cytomegalovirus* (CMV), підродини *Betaherpesvirinae*. В останні роки надійшли дані про виділення від людини герпесвірусів типів 6 і 7, клінічне значення яких поки що невідоме (їх асоціюють із синдромом раптового висипу, синдромом хронічної втоми).

Належність до загальної родини визначається наявністю у складі віріонів дволанцюгової лінійної ДНК, ікосаедельтаедричного капсида зі 162 капсомерів, складання якого відбувається в ядрі та оболонці, що утворюється з ядерної мембрани. Істотні відмінності між ними виявляються тільки за структурою їхнього генома, особливостями репродуктивного циклу і дії на клітини.

Етіологічним фактором генітального герпесу у 80 % випадків є ВПГ-2, у 20 % — ВПГ-1. Останнім часом збільшується частота ГГ, спричиненого ВПГ-1, що зумовлено особливостями сексуальної поведінки (орогенітальні контакти) [6]. Рівень серопозитивності до ВПГ-2 і частота виникнення рецидивів корелюють з низкою факторів: гендерний — жінки хворіють частіше, ранній початок статевого життя, велика кількість статевих партнерів, низький соціальний рівень, вік — максимальна кількість хворих припадає на вік 30—40 років, інші інфекції, що передаються переважно статевим шляхом в анамнезі, гомосексуалізм, негроїдна раса.

Також відомо, що частота безсимптомного перебігу інфекції, викликаной ВПГ-2, збільшується у пацієнтів, які мають антитіла до ВПГ-1. Інфікування ВПГ-1 у дитинстві в більшості випадків запобігає розвитку ГГ, спричиненого ВПГ-2. Безсимптомне носійство характерніше для жінок і типовіше для ВПГ-2, ніж для ВПГ-1.

Передача ВПГ-2 відбувається за тісного контакту з носієм вірусу, який виділяється через секрет, зокрема сперму, слизові оболонки, герпетичні вогнища на шкірі. Деякі автори вказують на зараження ВПГ у жінок під час штучного запліднення. Через предмети побуту та повітряно-крапельним шляхом ВПГ-2 не передається.

Вірус простого герпесу проникає крізь слизові оболонки шийки матки, сечівника, прямої кишки, кон'юнктиви, ротоглотки, мікротріщини на шкірі. За результатами досліджень деяких авторів, у парах, де один з партнерів інфікований ВПГ, вірогідність зараження другого партнера становить 10 % протягом року. Акцентується увага на тому, що в більшості випадків у інфікованого партнера не було клінічних виявів захворювання.

Єдиним засобом на сьогодні, який запобігає передачі герпетичної генітальної інфекції, є бар'єрні контрацептиви (презервативи), але і вони не забезпечують 100 % захисту.

За даними деяких авторів, результати дослідження імунологічного статусу організму, інфікованого ВПГ-2, дають підстави зарахувати ГГ до вірус-індукованих імунодефіцитів. У разі проникнення в організм вірусу протидіють різні механізми імунного захисту, зокрема цитотоксичні Т-лімфоцити, природні кілери, гуморальний імунітет, мононуклеарні фагоцити, цитокіни. Хронічний перебіг і тенденція до рецидивів зумовлені неспроможністю імунологічної реакції на антигенні структури ВПГ. Деякі дослідники вважають, що неформування вторинного імунітету у вигляді феномена «імунологічної пам'яті» є однією з причин зниження резистентності організму і повторних загострень інфекції.

Інкубаційний період становить від 2 до 20 днів. Одночасно з клінічними виявами ГГ відбувається сходження вірусу по аксоплазмі периферійних нервових закінчень до сенсорних гангліїв, де він зберігається все життя в латентному стані. Інфікування сенсорних гангліїв є одним з важливих моментів патогенезу генітального герпесу. Резервуаром для ВПГ-2 є ганглії люмбосакрального відділу хребта.

Існують дві теорії — гангліотригерна, чи статична, та шкірнотригерна, чи динамічна, які пояснюють механізми активації вірусу. Згідно з гангліотригерною теорією, у разі зміни гормонального чи імунного статусу організму або фізичного впливу змінюються взаємовідносини вірус — нейрон, що призводить до часткового порушення експресії генів вірусних білків, що своєю чергою зумовлює активацію інфекції, віріони досягають периферійними нейронами епітеліоцитів, і розвивається характерна клінічна картина.

Згідно зі шкірнотригерною теорією клітини гангліїв постійно виділяють певну кількість віріонів, які досягають епітеліальних клітин по відростку периферійних нервів. У нормі захисні сили організму елімінують мікровогнища інфекції, але в разі зниження місцевого імунітету інфекція проявляється клінічно. Ця теорія, зокрема, пояс-

нює виникнення рецидивів після термічного чи хірургічного втручання.

Клінічні вияви генітальної герпетичної інфекції видозмінюються, а також визначаються первинним епізодом чи рецидивом захворювання. Розрізняють справжньо-первинний епізод генітального герпесу та первинний епізод. За даними деяких авторів, провідним критерієм відповідного розподілу є титр антитіл та рівень його зростання.

Також дослідники зазначають, що для первинного епізоду ГГ доволі часто характерна численна генітальна та екстрагенітальна симптоматика, а також загальні клінічні вияви. Разом з тим порівняно з тяжкістю клінічного перебігу справжньо-первинного епізоду ГГ клінічний перебіг первинного епізоду ГГ легший.

У первинно інфікованих спостерігається підвищення температури, можуть виникати вияви фарингіту чи стоматиту. На шкірі та видимих слизових оболонках з'являється висипка у вигляді численних згрупованих міхурців, які мають схильність до злиття, а також ерозії та кірочки. Вміст везикул може бути серозним чи геморагічним, а в разі приєднання вторинної мікрофлори — і гнійним. Суб'єктивно: печія, біль, свербіж, явища дизурії та регіонарний болісний лімфаденіт. Термін між утворенням вогнищ та формуванням кірочок залежить від подовження вірусовиділення і становить у середньому 10 днів, повна епітелізація настає через 25—20 днів.

Практично в усіх осіб, які перенесли первинний епізод з вираженими клінічними виявами, спостерігається реактивація вірусу і рецидив захворювання у найближчі місяці. Також відомо, що при ГГ, спричиненому ВПГ-2, рецидиви виникають швидше, ніж при інфекції, викликаній ВПГ-1, а при інфекції, спричиненій асоціацією ВПГ-1 та ВПГ-2, спостерігається тяжчий перебіг захворювання.

Частота виникнення рецидивів у жінок та чоловіків практично однакова, але для чоловіків характерним є триваліший перебіг та численність вогнищ клінічних виявів. Разом з тим у жінок спостерігається гостріша симптоматика рецидивів.

Загалом для рецидивів генітального герпесу характерний легший період порівняно з первинним епізодом, висипка незначна, загальної клінічної симптоматики немає або вона невиразна.

Крім типових виявів рецидиву генітального герпесу, автори вказують на можливість виникнення атипових форм: набрякової, некротично-виразкової, сверблячої, зостериформної.

У разі поширення вірусу від клітини до клітини або їхнього контакту чи коли вірус інтегрується в геном клітини-мішені, на перше місце

виходять клітинні імунні реакції з участю цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Специфічні Т-клітини-кілери з'являються через 2–3 дні після зараження. У противірусному імунітеті ушкодження клітин, які містять вірус, відбувається як Т-лімфоцитами, так і паралельно активованими макрофагами. Інтерферон, який виробляється в цей період різними видами клітин, гальмує транскрипцію вірусного генома в клітині-хазяїні і перешкоджає трансляції вірусної РНК, що знижує вірусемію та полегшує завершення процесу елімінації збудника різними факторами специфічного імунітету.

Виразений поліморфізм клінічних виявів вірусів герпесу, асимптомні, латентні форми зумовлюють необхідність лабораторного підтвердження вірусного інфекційного процесу. З цією метою використовуються сучасні високоспецифічні методи діагностики:

1. Вірусологічні методи ідентифікації вірусу (виявлені в мазках або зшкрібках, взятих зі свіжих вірусних висипок на шкірі, слизових оболонках сечівника, шийки матки, очей, багаторядних гігантських клітин), а також ізоляції збудника в курячих ембріонах і чутливих клітинних культурах.

2. Методи виявлення антитіл (серологічні, ІФА).

3. Методи виявлення антигенів (ПЛР).

4. Цитоморфологічні методи.

5. Імунологічні методи визначення імунного статусу.

Залежно від частоти загострень і тривалості ремісії рецидивного ГГ запропоновано виділяти три ступені його тяжкості:

- легкий перебіг — рецидиви 1–3 рази на рік, ремісія не менше ніж 4 міс;
- середньо-тяжкий перебіг — рецидиви 4–6 разів на рік, ремісія 2 міс;
- тяжкий перебіг — рецидиви частіше ніж 6 разів на рік, ремісія не більш як 6 тиж.

За даними українських дослідників, велика кількість рецидивів може бути зумовлена іншими інфекціями, які передаються статевим шляхом, а також порушенням біоценозу та складу вагінальної мікрофлори у жінок.

Неонатальна герпетична інфекція є однією з найтяжчих наслідків ГГ, що може призводити до розвитку ускладнень, які спричинюють загрозу для життя новонародженого. Інфікування може відбуватися внутрішньоутробно — у 5 % випадків, а також під час проходження через родові шляхи — у 85 % випадків, причому передача інфекції можлива за наявності вогнищ клінічних виявів на слизовій оболонці шийки матки, а також за безсимптомного перебігу герпетичної інфекції.

У жінок, інфікованих ВПГ-2, зростає ризик розвитку раку шийки матки. До локальних ускладнень ГГ зараховують підвищену травматизацію, глибокі тріщини, вторинне інфікування, а серед системних виділяють ураження нервової системи, мієліт, асептичний менінгіт.

Важливою проблемою є також психосоматичні розлади, зумовлені частими рецидивами, різноманітністю клінічних виявів, численними ускладненнями, а також неефективним лікуванням та ризиком статевої передачі вірусу партнерам.

Матеріали та методи

Для більшості пацієнтів із симптомами ГГ основною лікування є противірусна хімотерапія. Невід'ємні складові лікувального процесу — роз'яснення хворому причин появи генітального герпесу і можливостей його передачі статевим і перинатальним шляхами, а також рекомендації щодо запобігання його передачі іншим особам.

Системні противірусні препарати можуть забезпечити частковий контроль над симптомами герпетичних епізодів у разі використання їх для лікування першого клінічно вираженого або повторного епізодів, або ж як щоденної супресивної терапії. Проте ці препарати не сприяють повній елімінації вірусу й не зменшують ризику повторних епізодів, а також не впливають на їхню частоту і тяжкість перебігу після припинення прийому.

На сьогодні є два види терапії рецидивного ГГ з використанням аналогів нуклеозидів — епізодична та превентивна (супресивна) терапія. Золотим стандартом серед них лишається ацикловір, який представлений на фармацевтичному ринку більше ніж 20 років, його було відзначено Нобелівською премією в галузі медицини.

Механізм дії ациклических нуклеозидів ґрунтується на таких моментах: ациклическі нуклеозиди виключно комплементарні ферментам герпесвірусів, що зумовлює їхню високу вибірковість щодо вірусу простого герпесу, без втручання в біохімічні процеси вільних від вірусу клітин організму людини, тимідінкіназа вірусу зв'язується з молекулою хіміопрепарату в тисячу разів швидше, ніж клітинна. Це забезпечує накопичення діючої речовини лише в інфікованих клітинах і пояснює відсутність мутагенних, тератогенних, цитотоксичних властивостей навіть за тривалого прийому. ДНК-полімераза вірусів завжди помилково включає фосфорильовані ациклическі нуклеозиди в кінцеві ділянки синтезованих нових вірусних ДНК замість природного дезоксирибозинтрифосфату, внаслідок чого порушується реплікація збудника.

Така активність препаратів ациклических нуклеозидів дає можливість застосовувати їх як при первинних епізодах ГГ, так і при рецидивах.

Клінічна ефективність препарату при гострому та рецидивному ГГ становить 70–80 %. Небажані ефекти розвиваються менше ніж у 10 % пацієнтів і обмежені головним болем, нудотою, рідко блюванням.

При первинному епізоді, крім специфічних протигерпетичних препаратів, призначають природні антиоксиданти, антивірусні, імунотерапевтичні препарати (інтерферони та їхні індуктори, імуностимулятори), протизапальні препарати, інгібітори простагландинів, а також симптоматичну та місцеву терапію. Лікування в міжрецидивний період передбачає застосування специфічних протигерпетичних, імунотерапевтичних препаратів, рослинних адаптогенів. Крім цього, передбачається специфічна профілактика — використання інактивованих рекомбінантних вакцин з метою активації клітинного імунітету, його корекція, специфічна дисенсибілізація, продукція антитіл, можлива лише за досягнення стійкої ремісії, а також диспансерне спостереження та реабілітація.

При першому клінічному епізоді хворим призначають ацикловір за схемою: ацикловір 400 мг перорально тричі на добу протягом 7–10 днів або ацикловір 200 мг перорально 5 разів на добу протягом 7–10 днів.

Епізодична терапія показана хворим з нечастими, клінічно невираженими загостреннями та за чітко визначеного продромального синдрому, під час якого і починають прийом препаратів.

Найчастіше призначають за такими схемами:

- ацикловір 800 мг 2 рази на добу 5 днів чи
- ацикловір 400 мг 3 рази на добу 5 днів

Такі схеми застосування препарату дають можливість значно зменшити больові відчуття в місці ураження, свербіж та печію, скоротити час загострення герпетичних висипань, а також період вірусовиділення.

Більшості хворих з частими рецидивами доцільніше призначати супресивну терапію, особливо в парах, дискордантних за ГГ, з метою запобігання передачі вірусу, при виражених психоемоційних порушеннях під час рецидивів, а також за значного погіршення якості життя хворого.

Тривалість терапії визначається індивідуально, хворі мають проходити обстеження для визначення потреби в подальшій терапії кожних 6–12 міс. Препарати застосовують щоденно по 400 мг двічі на добу, що зручно для пацієнтів. За даним різних авторів, при тяжких формах превентивну терапію можна проводити в безперервному режимі протягом 2–5 років.

Результати та обговорення

На кафедрі дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика було застосовано як епізодичну та супресивну терапію ацикловір виробництва Polpharma — «Гевіран» з метою зменшення клінічних виявів інфекції, запобігання рецидивам та зниження ризику передачі статевому партнеру.

«Гевіран» має високу ефективність і безпечність, відповідає європейським стандартам, має зручні дозові форми, адаптовані до сучасних схем лікування — 400, 800 мг, не має мутагенних і тератогенних властивостей.

Лікування ГГ має бути комплексним та індивідуалізованим і включати, крім етіотропної терапії, препарати з урахуванням механізмів патогенезу.

Висновки

Тактика лікування хворих на рецидивний генітальний герпес зумовлюється частотою рецидивів і тяжкістю клінічних симптомів захворювання, станом імунної системи, психосоціальними факторами та ризиком передачі інфекції партнеру чи інфікуванню плода або новонародженого, а також економічними аспектами терапії.

Таким чином, комплекс заходів, спрямованих на зниження захворюваності на генітальний герпес, має включати диспансеризацію та консультування пацієнтів з інформуванням щодо атипичного та безсимптомного перебігу, обстеження статевих партнерів, своєчасно і правильно підібране лікування згідно з клінічними протоколами, призначення в разі потреби превентивної терапії на основі сучасних протівірусних препаратів, а за тяжкого перебігу захворювання — і тривалу супресивну терапію.

Список літератури

1. Алиева С.Н., Алиева П.М., Масюкова С.А. Выявление вирусного простого герпеса в эпителии шейки матки пациенток, страдающих генитальным герпесом, в межрецидивный период // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 4.— С. 23–28.
2. Исаков В.А., Архипова В.И., Исаков Д.В. Герпес-вирусные инфекции человека: Руководство для врачей.— СПб, 2006.— 302 с.
3. Мавров И.И. Половые болезни.— Харьков, 2002.— 788 с.
4. Степаненко В.І., Маркевич К.Г. Генітальний герпес — етіологія, патогенез, сучасні раціональні медико-профілактичні заходи // Здоров'я мужчини.— 2007.— № 4.— С. 14–16.
5. Степаненко В.І., Коновалова Т.С. Урогенітальні інфекції: трихомоноз, кандидоз, генітальний герпес.— К., 2008.— 286 с.
6. Ashley-Morrow R., Krantz E., Wald A. Time course of seroconversion by HerpeSelect ELISA after acquisition of genital Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) or HSV-2 // Sex. Transm. Dis.— 2003.— Vol. 30.— P. 310–314.

7. 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.
8. Brown Z.A., Selke S.A., Zeh J. et al. The acquisition of Herpes simplex virus during pregnancy // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 509—515.
9. Carney O., Ross E., Bunker C. et al. A prospective study of the psychological impact on patients with a first episode of Genital herpes // *Genitourin Med.*— 1994.— Vol. 70.— P. 40—45.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2002.— Atlanta (GA): CDC, 2003.

Л.Д. Калюжная, Е.А. Бардова

Целесообразность применения противорецидивной терапии у больных генитальным герпесом

Тактика лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом учитывает наличие и частоту рецидивов, тяжесть клинических симптомов заболевания, предусматривает изучение состояния иммунитета, психосоциальных факторов и риск передачи инфекции партнеру или инфицирование плода/новорожденного, а также экономические аспекты терапии. Эпизодическая или супрессивная терапия больных облегчает клиническое течение заболевания, предупреждает рецидивы и снижает риск передачи инфекции половому партнеру.

L.D. Kaluzhna, K.O. Bardova

Necessity of anti recidivation therapy of genital herpes

Tactics of treatment of patients with recurrent genital herpes should provide presence and frequency of recurrence, severity of clinical symptoms, as well as the study of immune status, psychosocial factors and risk of transmission to the partner or infection of the foetus or newborn, as well as economic aspects of therapy. Episodic or suppressive therapy of patients facilitate clinical course of disease, prevent relapses and decrease risk of transmission of the infection. □

Т. Таха, Д. Нажмутдинова

Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва

Пенцикловир в лечении лабиальной формы простого герпеса*

Ключевые слова

Инфекции, вирус простого герпеса, ацикловир, пенцикловир.

Герпетическая инфекция занимает одну из ведущих позиций среди вирусных заболеваний, что объясняется повсеместным распространением вируса простого герпеса (ВПГ), инфицированием им более чем 90 % населения Земли, разнообразием клинических проявлений заболевания, пожизненной персистенцией вируса в организме и соответственно рецидивами заболевания. Возбудитель — ВПГ (Herpes Simplex Virus, HSV); известно 6 серологических типов этого крупного (200 нм в диаметре) ДНК-содержащего вируса. Наиболее распространены 2 типа: HSV-I вызывает лабиальный герпес, герпетический кератит, встречается в 5 % случаев при генитальных и аноректальных поражениях; HSV-II — возбудитель генитального герпеса (до 95 % случаев).

Вирусы термостабильны (при 37 °С инактивируются в течение 2 ч, нагревание до 56 °С разрушает их в течение 30 мин), чувствительны к эфиру, детергентам, кислотам, алкоголю. Механизм заражения вирусом герпеса довольно прост. Вирус проникает в кожу человека воздушно-капельным или контактным путем: при соприкосновении с пораженной кожей или слизистой оболочкой больного человека, через верхние дыхательные пути или кожу гениталий. Далее происходит его размножение в глубоких слоях кожи. При этом вирус герпеса вызывает гибель зараженных клеток, образование пузырьков и местную воспалительную реакцию.

Рецидивы герпетической инфекции полости рта проявляются преимущественно в форме гер-

песа губ, который, согласно статистике, возникает у 18 % населения хотя бы раз в жизни. Герпетические высыпания появляются, как правило, после перенесенного простудного заболевания, однако считать эти образования реинфекцией или суперинфекцией ошибочно. Герпес вполне самостоятельное заболевание и никак не влияет на течение ОРЗ, однако ослабленный простудой иммунитет не способен противостоять вирусной инфекции, особенно если кожа в области носа и губ раздражена, поэтому любые микротравмы в указанных областях могут спровоцировать характерные проявления.

Для местного лечения лабиальной формы герпеса предложены различные препараты. Уникальным по своей безопасности, эффективности и избирательности действия стал ацикловир, созданный компанией Wellcome Foundation Ltd — GlaxoSmithKline в 1970-х в США. Препарат стал золотым стандартом противогерпетической терапии, безопасным для людей всех возрастных групп — с периода новорожденности. С появлением ацикловира начался новый этап в лечении герпеса.

Ацикловир проникает преимущественно в зараженную вирусом клетку, где под воздействием вирусспецифической тимидинкиназы переходит в результате фосфорилирования в активную форму с образованием моно-, ди- и трифосфата.

Однако установлено, что у 57 % пациентов, страдающих рецидивирующим герпесом, изначально он не оказывает лечебного действия. Механизм возникновения псевдорезистентности может быть связан со снижением активности вирусной тимидинкиназы, чрезмерной концентрацией, повреждением субстратной специфичнос-

* Врач.— 2012.— № 2.— С. 45—46.

ти этого фермента и появлением мутаций в гене ДНК-полимеразы.

Сравнительно недавно на отечественном рынке появилось новое противогерпетическое средство — 1 % крем «Фенистил Пенцивир». В 1 г крема содержится 10 мг активного вещества — пенцикловира. Это безрецептурный препарат, который рекомендуется для взрослых и детей старше 12 лет.

Сравнительная характеристика пенцикловира и ацикловира приведена в таблице.

«Фенистил Пенцивир» представляет собой синтетический аналог ациклического гуанинового нуклеозида, химически близкий ацикловиру, однако средство препарата к вирусной ДНК-полимеразе на 2 порядка выше, чем у ацикловира. Пенцикловир обладает высокой специфичностью в отношении герпесинфицированных клеток, что делает препарат в ряде случаев более эффективным (например, в отношении некоторых штаммов вирусов). Даже при относительно позднем начале лечения пенцикловир в отличие от ацикловира успешно справляется с ВПГ-инфекцией. Спектр противовирусной активности пенцикловира такой же, как и у ацикловира, токсичность выражена меньше. «Фенистил Пенцивир» имеет более длительный внутриклеточный период полувыведения ($T_{1/2} = 7-20$ ч), что обеспечивает более стойкий противовирусный эффект. Крем «Фенистил Пенцивир» содержит пропиленгликоль и цетомакроголь, которые облегчают пенетрацию пенцикловира через кожу, поэтому при местном нанесении препарат активно диффундирует через ее верхние слои. Пенцикловир быстро переходит в пенцикловира трифосфат, который эффективно блокирует репликацию вируса. PCV-TP (активный пенцикловир) блокирует воспроизведение вирусной ДНК, необходимой для создания новых вирусных частиц. Пенцикловира трифосфат персистирует в инфици-

рованной клетке более 12 ч, в интактных клетках пенцикловир остается в неактивном состоянии.

Для сравнения эффективности действия ацикловира и пенцикловира нами проведено исследование с участием 28 пациентов с лабиальной формой простого герпеса и давностью заболевания от 24 до 72 ч. Диагноз ставили на основании жалоб пациентов и характерной клинической картины. Больные (11 мужчин и 17 женщин) были в возрасте от 15 до 45 лет. Количество рецидивов колебалось от 2 до 12 в год. Пациенты путем случайной выборки были разделены на 2 группы по 14 человек. В обеих группах применяли наружную монотерапию. В 1-й группе больные получали терапию 1 % кремом «Фенистил Пенцивир», во 2-й — 5 % кремом с ацикловиrom. Согласно инструкции, крем «Фенистил Пенцивир» применяли через каждые 2 ч в период бодрствования, крем с ацикловиrom — 5 раз в день.

На основании полученных данных выявлено, что во 2-й группе регресс у пациентов клинической симптоматики был незначительным вне зависимости от сроков назначения ацикловира. Клиническое выздоровление в среднем наступало на 8–10-й день. У пациентов, леченных 1 % кремом «Фенистил Пенцивир», клиническое выздоровление наступало на 3–7-й день. Такой разброс оказался напрямую связан с частотой рецидивирования, то есть у пациентов с редкими рецидивами период выздоровления составлял 3–5 дней, с частыми — 5–7 дней, что в среднем было на 5 дней меньше, чем в группе сравнения. 1 % крем «Фенистил Пенцивир» давал более выраженный терапевтический эффект при купировании острых проявлений легкой (1–2 рецидива в год) и средней (3–4 обострения) степени тяжести. В обоих случаях эффект был выше, если крем начинали применять на 1–2-й день рецидива. То же касается дина-

Таблица. Сравнение пенцикловира и ацикловира по механизму действия

Показатель	Пенцикловир	Ацикловир
Строение	Синтетический нуклеозид	Синтетический нуклеозид
Механизм активации	С помощью фермента вирусной тимидинкиназы конвертируется в активную форму посредством реакции фосфорилирования	С помощью фермента вирусной тимидинкиназы конвертируется в активную форму посредством реакции фосфорилирования
Механизм действия	Блокирует репликацию вируса, подавляя вирусную ДНК	Блокирует репликацию вируса, подавляя вирусную ДНК
Сродство к вирусной тимидинкиназе	Высокое	Низкое
Период полувыведения	10–12 ч	0,4–1 ч
Время последействия	После выхода из клетки репликация вируса блокирована еще несколько дней	После выхода из клетки репликация вируса прекращается

мики отдельных показателей, таких как исчезновение субъективной симптоматики, везикул, формирование корочки, а также наступления полной эпителизации.

Аналогичные результаты получены А. Халдиным в проведенном ранее двойном рандомизированном исследовании.

Все больные оценивали переносимость местного применения 1 % крема «Фенистил Пенци-

вир» положительно, случаев развития каких-либо нежелательных кожных реакций и других побочных эффектов не было.

Таким образом, эффективность крема пенцикловир 1 % оказалась выше, чем крема ацикловир 5 %. «Фенистил Пенцивир» в качестве монотерапии является препаратом выбора для лечения лабиального герпеса на пике обострения, когда применение системных средств нецелесообразно.

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

Список литературы

1. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес: дерматологические аспекты.— М.: МЕДпресс-информ, 2002.— 160 с.
2. Халдин А.А., Самгин М.А., Баскакова Д.В. Местная терапия простого герпеса: pro и contra // Герпес.— 2007.— 2.— С. 4—10.
3. Халдин А.А. Сравнительное двойное рандомизированное исследование эффективности 1 % крема Фенистил Пенцивир и крема ацикловир.— ММА им. И.М. Сеченова, 2006.
4. Платонов А.В., Козлова А.В., Реснянская Г.В. Опыт применения 1 % крема Фенистил пенцивир при купировании обострений простого герпеса., III междисциплинарная научно-практическая конференция «Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем».— Казань, 2010.— С. 29.
5. Халдин А.А., Игнатъев Д.В., Шестакова Л.А. Терапевтические возможности 1 % крема пенцикловира при купировании обострений простого герпеса различных локализаций // Лечащий врач.— 2011.— С. 3.
6. Казанцева И.А. Сравнение эффективности ацикловира и пенцикловира в местном лечении рецидивирующего герпеса губ у подростков // Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии: сборник научных трудов Волгоградского государственного медицинского университета.— Волгоград: Бланк, 2008.— 346 с.
7. Hasler-Nguyen N., Shelton D., Ponard G. et al. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1 % cream and acyclovir 5 % cream used to treat herpes simplex virus infection // Dermatology. BMC.— 2009.— 9.— P. 3.

T. Таха, Д. Нажмутдинова

Пенцикловір у лікуванні лабіальної форми простого герпесу

Унаслідок високої специфічності відносно герпесінфікованих клітин пенцикловір навіть у разі пізнього початку лікування успішно справляється з інфекцією, спричиненою вірусом простого герпесу.

T. Takha, D. Nazhmutdinova

Pencyclovir in the treatment of herpes labialis

Because of the high specificity of herpetic cells pencyclovir is effective even if treatment was started late and show good results.



О.О. Ошивалова

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

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, Київ

Актуальність гепатопротекторної терапії у хворих на псоріаз

Ключові слова

Псоріаз, патологія гепатобілярної системи, гепатопротектор «Антраль».

Псоріаз — поширене хронічне рецидивне, генетично зумовлене захворювання шкіри, яке характеризується гіперпроліферацією епідермальних клітин, порушенням процесу кератинізації на тлі запалення в дермі [8]. За результатами епідеміологічних досліджень, поширеність псоріазу у населення планети коливається від 2 [15] до 4 % [9] незалежно від статі, віку, етнічної належності, а в структурі дерматологічної захворюваності — від 10 до 40 % [4].

Незважаючи на численні роботи, до сьогодні дискутуються патогенетичні механізми розвитку псоріазу. Але за минуле десятиліття багаторазові дослідження засвідчили, що хворі на псоріаз мають широкий діапазон коморбідної патології [13], яка насамперед представлена захворюваннями серцево-судинної системи, ураженнями травного каналу та ендокринними порушеннями [13, 14].

Так, спостерігається часта асоціація псоріазу з діабетом, ожирінням, дисліпідемією, метаболічним синдромом [13], хворобою Крона — до 0,5 % випадків, целіакією — від 0,2 до 4,3 [15]. Дослідники вважають, що в основі цих асоціацій лежать спільні генетичні та причинні фактори, а вивчення патогенетичних взаємозв'язків має важливе значення в комплексному підході до лікування таких пацієнтів [4, 13, 15].

Останнім часом усе більше уваги приділяється вивченню у хворих на псоріаз супутніх неінфекційних уражень печінки. Є повідомлення про зв'язок порушення гліцинкон'югаційної функції печінки з торпідним рецидивуючим перебігом псоріазу [1], гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії на тлі стеатозу печінки з підвищенням рівня холестеролу, тригліцеридів в епідермісі

хворих на псоріаз [10], активації пентозофосфатного циклу і гліколізу [11]. Ця зацікавленість зумовлена значною питомою вагою захворювань печінки у хворих на псоріаз [4, 9].

Патологія печінки доволі поширена і посідає вагоме місце у структурі захворюваності населення всіх країн. За даними ВООЗ, у світі понад 2 млрд людей страждають на захворювання печінки, а їхня кількість у 100 разів перевищує поширеність інфекції вірусом імунодефіциту людини. Смертність пацієнтів з цією патологією за останніх 20 років зросла удвічі [12].

Тривала гіперглікемія, інсулінорезистентність, порушення процесів жовчовиведення призводять до розвитку функціонального стану печінки у вигляді неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [2]. НАСГ характеризується як поліетіологічний, запальний, дисметаболічний процес ураження печінки неалкогольної природи, що супроводжується жировою інфільтрацією гепатоцитів [6]. Зростання захворюваності на НАСГ останнім часом зумовлене збільшенням кількості пацієнтів з абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом I і II типів, метаболічним синдромом [5]. За даними зарубіжних авторів, НАСГ реєструють у половини хворих на псоріаз [15].

Таким чином, ефективна профілактика та лікування хронічних захворювань печінки, зокрема НАСГ, у хворих на псоріаз є однією з актуальних проблем сучасної дерматології.

Головним напрямом ефективного лікування захворювань печінки є застосування препаратів гепатопротекторної дії. Гепатопротектори — це речовини, що зумовлюють вибірковий вплив на печінку для відновлення метаболізму гепатоцитів, підвищення стійкості до пошкоджувальних

впливів екзогенних чи ендогенних чинників, стимулювання репаративних і регенераційних процесів в органі [7].

Враховуючи фактори НАСГ, патогенетично обґрунтованим буде застосування гепатопротекторів не лише репаративної дії, а і з можливістю впливу на метаболічні порушення та зміни співвідношення систем перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ), які супроводжують запальний процес у печінці будь-якої етіології.

Таку спрямовану дію має вітчизняний гепатопротектор «Антраль», який за механізмом дії, ефективністю та якістю не поступається зарубіжним аналогам. «Антраль» представляє собою координаційну сполуку алюмінію і N-(2,3-диметил)-фенілантранілової кислоти. Такі комплекси вирізняються тривалою лікувальною дією. Враховуючи потребу в тривалій корекції стану функцій печінки при псоріазі, така комбінація забезпечує необхідну терапевтичну дію без побічного впливу та виразного жовчогінного ефекту, що дає змогу використовувати препарат у пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою та пост-холецистектомічним синдромом.

Гепатопротектор «Антраль» уже понад 10 років успішно застосовують у терапевтичній та гастроентерологічній практиці при токсичному, алкогольному та неалкогольному гепатитах, при хронічному панкреатиті [3].

«Антраль» є представником універсальних гепатопротекторів, що чинять антиоксидантну, антитоксичну, протизапальну, мембраностабілізуювальну, анальгезувальну, імуномодулювальну та ангіопротекторну дію.

Завдяки оксиметильній групі в N-позиції бензольного кільця препарат пригнічує процеси ПОЛ, нейтралізує вільні радикали в сироватці крові й тканині, активізує ендогенну систему АОЗ.

Окрім того, «Антраль» підвищує рівень глікогену в печінці, збільшує синтез білка і фосфоліпідів. Проникність мембран зменшується, що своєю чергою зменшує ступінь ураження ядерного компонента гепатоциту і клітин Купфера, поліпшує репаративні процеси в печінці та позитивно впливає на її функціональний стан і метаболічні процеси.

Активізуючи систему цитохрому P450, препарат нормалізує процеси тканинного дихання,

окисного фосфорилювання, відновлюючи енергетичні процеси і функціонування монооксигеназних систем гепатоцитів, які зазнають значних змін і у хворих на псоріаз. Це своєю чергою підвищує активність метаболічних процесів, кон'югації, антиоксидантної функції печінки.

З метою досягнення кращого терапевтичного ефекту клініцисти мають враховувати протизапальну, протиексадативну та анальгезувальну здатність «Антралю» завдяки стабілізуючому впливу на мембрани лізосомальних ферментів, зменшенню міграції клітин у вогнище запалення, блокуванню синтезу та активності медіаторів запалення, сповільненню дегрануляції базофільних гранулоцитів, інгібіції циклооксигеназ.

Окрім цього, препарат пригнічує синтез і активність брадикініну, нейроактивних речовин, знижуючи тим самим чутливість больових рецепторів, які також відповідають за відчуття свербіжну шкіри, що непокоїть хворих на псоріаз.

Ангіопротекторна дія «Антралю» пов'язана з відновленням капілярної гемоперфузії, поліпшенням мікроциркуляції, що також позитивно впливає на регресування шкірного запального процесу.

У патогенезі псоріазу значну роль відіграють порушення імунологічного характеру. Тому імуномодулювальна дія «Антралю» у вигляді стимулювання продукції ендогенного інтерферону, підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів, збільшення кількості Т-хелперів, зменшення циркуляційних імунних комплексів впливає на нормалізацію імунного статусу хворого на псоріаз.

Висновки

Призначення гепатопротекторної терапії хворим на псоріаз є патогенетично зумовленим, оскільки вчасний регрес виявів НАСГ позитивно впливає на терміни розрешення шкірного процесу.

Включення до комплексного лікування хворих на псоріаз препарату «Антраль» унеможливить негативний вплив патології печінки без побічних ефектів та з доброю переносністю.

Імунокоригувальна, протизапальна, антиоксидантна, мембраностабілізуювальна, анальгезувальна та ангіопротекторна дія «Антралю» забезпечує широкий спектр фармакологічної і терапевтичної активності.

Список літератури

1. Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., Валиханов У.А., Хамидов Ф.Ш. Псориаз и метаболизм желчных кислот // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 4.— С. 25–28.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рос. мед. журн.— 2001.— № 2.— С. 56–60.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.І. Применение препарата «Анграль» в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее // Здоров'я України.— 2009.— № 1–2.— С. 43–45.
4. Корсунская И.М., Резникова М.М., Тогоева Л.Т. и др. Новое в патогенетической терапии псориаза. «Доктор.ру».— 2005.— № 3.— С. 1–4.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородська Л.А., Єгорова Є.Г. Метаболічний синдром. 2 частина // Гепатологія.— 2004.— № 3.— С. 14–19.
6. Лазебник Л.Б., Звенигородська Л.А., Єгорова Є.Г. Метаболічний синдром // Гепатологія.— 2004.— № 2.— С. 4–14.
7. Палій І.Г. Есенціальні фосфоліпіди: реалії та перспективи застосування // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 2 (70).— С. 43–46.
8. Романенко К.В., Лебединская Л.А. Псориаз — полигенная форма дерматоза с наследственной предрасположенностью // Дерматол. та венерол.— 2004.— № 1 (23).— С. 7–11.
9. Солошенко Э.Н., Жукова Н.В. Об ассоциации псориаза и метаболического синдрома // Междунар. мед. журн.— 2006.— № 3.— С. 134–138.
10. Хышиктыев Б.С., Фалько Е.В. Закономерности сдвигов параметров обмена липидов в различных биологических объектах у больных псориазом в периоды обострения и ремиссии // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 6.— С. 40–43.
11. Черкашина Л.В. Регуляція порушень вуглеводно-енергетичного обміну у хворих на псориаз за допомогою антиоксидантів // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 1 (27).— С. 52–55.
12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П., Волошейникова Т.В. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение. Качество жизни // Медицина.— 2004.— № 2 (5).— С. 53–59.
13. Farley E., Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations // Skin Therapy Lett.— 2008.— N 13 (1).— P. 1–5.
14. Gisondi P., Ferrazzi A., Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis // G. Ital. Dermatol. Venereol.— 2011.— N 146 (1).— P. 9–15.
15. Gisondi P., Del Giglio M., Cozzi A., Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract // Acta Dermatovenol. Croat.— 2010.— N 18 (4).— P. 297–304.

Е.А. Ошивалова

Актуальность гепатопротекторной терапии у больных псориазом

Несмотря на достижения современной дерматологии, количество больных псориазом остается достаточно высоким. Коморбидная соматическая патология, в частности поражение печени, способствует длительному рецидивирующему течению болезни кожи. Использование гепатопротекторов в структуре комплексной терапии больных псориазом с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы является патогенетически обусловленным и будет иметь позитивный эффект.

О.О. Oshyvalova

Actuality of the the hepatoprotection therapy in patients with psoriasis

The amount of patients with psoriasis, without regard to the achievement of modern dermatology, remains high enough. Comorbid somatic pathology, particularity hepar affection, assists the long term recurrent course of disease of the skin. The use of hepatoprotectors in the structure of complex therapy of patients with psoriasis with the united pathology of the hepatobiliary system is nosotropic conditioned and will have a desirable positive effect. □

Рецензія

на монографію к. мед. н. К.В. Коляденко

Kiev school of dermatology in prerevolutionary (1917) period

(«Киевская дерматологическая школа

в дореволюционный период»)

Kateryna Kolyadenko has nicely compiled the relevant data of Kiev's dermatology well over a century and thereby recalled the great past of our discipline in the city. As a dermatologist, as a medico-historian, I have the honor and possibility to draw up a few words.

Kiev is the historical center of Old Russia (a. k. a. Kievan Rus), the heart of the now independent country of Ukraine and even in dermatology the famous scholars lived there. The names of Goretsky, Stukovenkov, Nikolsky, Tomashevsky, Bulgakov, and Terebinsky. surface in our minds and I myself recall early studies on the desk and in the laboratory which got me in touch with especially Stukovenkov and Nikolsky because they relate to Hebra and the Vienna School as much as my early and later work in immunopathology of blistering diseases. My first personal contact by means of this

specialty was with Prof. Alexander Grando and thereafter with his son Sergei, by today professor at the University of California in Irvine.

Dr. Kolyadenko beautifully depicted homes, houses, portraits of the famous clinicians of old, presented documents, newspaper clippings, diplomas, and thereby familiarizes the reader with the heritage of the past «on the skin». She is to be congratulated for her painstaking work which provides the reader with a good insight into the medical and private life of the Russian empire. It is to be hoped that her example stimulates (Dr.) Tatyana Svetlovich from Minsk, also acquainted to me for years, to follow suit and draw up a similar sketch of early Belarus dermatology.

I congratulate Dr. Kateryna Kolyadenko and convey my respects to her father, sending warm wishes from the banks of the Danube to the banks of the Dnieper.

Professor Karl Holubar MD FRCP FRSM GSE
em. Professor of Dermatology and of the History of Medicine
Hon Mem Austr Acad Sci, Vienna, Austria

П.М. Недобой, К.В. Коляденко, Б.П. Недобой
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Іван Федорович Зелене́в — видатний представник київської дерматологічної школи



Народився Іван Федорович 1860 року у Тверській губернії, де і здобув середню освіту (1879). Після закінчення гімназії вступив на природниче відділення фізико-математичного факультету Петербурзького університету, а вже у 1882 році з третього курсу університету перейшов на другий курс Військово-медичної академії, яку закінчив у 1886 році.

Ще в студентські роки зацікавився поглибленим вивченням шкірних та венеричних хвороб. Так, на п'ятому році навчання в академії І.Ф. Зе-

ленев виконав першу наукову роботу «Об этиологии Prurigo и к вопросу о нервном отеке», про яку доповів у січні 1886 року на засіданні Російського сифілідологічного і дерматологічного товариства в Петербурзі.

Після закінчення навчання в академії І.Ф. Зелене́в працював ординатором у дерматологічній клініці професора О.Г. Полотебнова в Петербурзі (1886–1888), а з 1889 до 1891 року – в клініці шкірних та венеричних хвороб професора М.І. Стуковенкова в Києві.

У Києві на медичному факультеті Університету Святого Володимира в березні 1892 року І.Ф. Зелене́в захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медицини на тему: «К вопросу о сифилитической и ртутной хлоранемии», виконану під керівництвом професора М.І. Стуковенкова, в якій зазначив: «Считаю приятной для себя обязанностью выразить мою сердечную благодарность многоуважаемому учителю, профессору М.И. Стуковенкову за помощь словом и делом во время моей работы, а также за специальное образование, которое я получил под его руководством за время моего трехлетнего ординаторства в Киевской дерматологической клинике».

З 1891 до 1893 року був прикомандирований до клініки професора О.Г. Полотебнова, де виконував обов'язки асистента і вивчав методи мікроскопічного і бактеріологічного дослідження.

На початку 1894 року, склавши клінічні іспити і прочитавши дві пробні лекції («Влияние сифилиса и ртути на кровь» та «Сифилис костей»), здобув звання приват-доцента Військово-медич-

ної академії. Цього ж року І.Ф. Зеленеv повертається до Києва та розпочинає читати курс лекцій студентам на кафедрі шкірних і сифілітичних хвороб Університету Святого Володимира.

Київський період роботи І.Ф. Зеленева знаменний тим, що він публікує у Військово-медичному та журналі «Врач» свої наукові праці. Серед них: «Внеполовое заражение сифилисом у нижних чинов Киевского округа», «К вопросу о сравнительном действии некоторых новых медицинских препаратов в терапии венерических болезней», «Малокровие псориатиков и отношение к нему мышьяка», «К вопросу о сифилитической ртутной хлоранемии». В цей період І.Ф. Зеленеv часто виступав з доповідями та демонстрував хворих. У 1889 році на Пироговському з'їзді в Казані доповів про свої дослідження стосовно змін серцево-судинної системи при вторинному сифілісі. У 1896 році на шостому з'їзді російських лікарів, що відбувався в Києві, виступив з доповіддю «О внеполовом заражении сифилисом».

Після смерті професора М.І. Стуковенкова з березня до листопада 1897 року І.Ф. Зеленеv тимчасово виконував обов'язки завідувача кафедри.

У березні 1897 року було оголошено конкурс на заміщення вакансії кафедри шкірних та сифілітичних хвороб. Заяви для участі в конкурсі подали приват-доценти Університету Святого Володимира С.П. Томашевський, П.В. Нікольський, І.Ф. Зеленеv і В.К. Боровський, приват-доценти Санкт-Петербурзької медико-хірургічної академії та Московського університету Г.І. Граціанський і А.І. Лянц, а також екстраординарний професор Томського університету Є.С. Образцов.

У травні 1897 року І.Ф. Зеленеv зняв свою кандидатуру з конкурсу і в листопаді 1897 року переїхав до Харкова, де його було обрано ординарним професором та завідувачем кафедри дерматології і сифілідології Харківського університету. На цій посаді він залишався до 1911 року. 20 травня 1911 року І.Ф. Зеленева за рекомендацією професора О.І. Поспелова було обрано на посаду завідувача кафедри шкірних та венеричних хвороб Московського університету. Очолював її протягом 1911—1916 років. У поданні до ради медичного факультету О.І. Поспе-

лов писав: «Для занятия освобождающейся кафедры кожных и венерических болезней я имею честь рекомендовать лицо, уже аккредитованное медицинским факультетом одним из русских университетов, человека испытанного и устоявшегося в деле преподавания, 10 лет состоящего редактором первого русского журнала кожных и венерических болезней, опытного администратора клиники, штатного ординарного профессора Харьковского университета Ивана Федоровича Зеленева».

Іван Федорович Зеленеv зробив значний внесок у розвиток медицини. Його перу належать понад 100 наукових праць. Багато наукових робіт І.Ф. Зеленеv присвятив гонорей. Він вивчав типи гонорейних лихоманок, гонорейні зміни нервової системи і кісток. І.Ф. Зеленеvu належить пріоритет в описі системних виявів гонорей. Одним із перших описав клінічну картину уражень пліснявкою нігтів і білянігтьових ділянок шкіри. Детально опрацював анатомічну структуру і патологію сальних залоз («К вопросу о болезнях самостоятельных сальных желез», 1903; «К патологии свободных сальных желез», 1904). Дані його докторської дисертації використав відомий французький сифілідолог Альфред Фурньє в розробленні хронічно-послідовного методу лікування хворих на сифіліс.

І.Ф. Зеленеv заснував (1901) перший на теренах Російської імперії спеціалізований періодичний «Русский журнал кожных и венерических болезней», який друкував власним коштом протягом 17 років і був постійним редактором та видавцем журналу. На запрошення Лассара тривалий час завідував російським відділом у дерматологічному щорічнику «Dermatologische iconographia», видавцями якого були А. Нейсер і Е. Якобі. І.Ф. Зеленеvu належить заслуга в заснуванні першого на теренах України дерматологічного і венерологічного товариства лікарів-дерматовенерологів у Харкові 1900 року. У 1914 році з його ініціативи створено Всеросійську лігу боротьби з венеричними хворобами.

У 1916 році І.Ф. Зеленеv у зв'язку з вислугою тридцятирічного стажу вийшов у відставку. Помер 30 квітня 1918 року на п'ятдесят восьмому році життя від грудної астми.

За матеріалами зарубіжних наукових видань

Нові погляди на невогenez: кількість, розподіл і дермоскопічні моделі невусів у літніх людей

P. Piliouras, S. Gilmore, E.M. Wurm, H.P. Soyer, I. Zalaudek // Australasian J. Dermatol.— 2011. — Vol. 52, iss. 4. — P. 254—258.

Добре відомо, що кількість і характер набутих меланоцитарних невусів змінюються залежно від віку, але мало відомо про моделі невусів у літніх людей. Авторами проведено перехресне дослідження оцінки поширення, дермоскопічних моделей та анатомічного розподілу підтипів невусів у стратифікованій когорти віком від 60 до 89 років.

Методи. 59 пацієнтів, залучених Інститутом дерматології Квінсленда, було набрано випадково і рівномірно розподілено на три вікові групи: 60—69 років; 70—79 та 80—89 років. Для кожного учасника загальну кількість невусів та їхніх морфологічних типів зареєстровано з урахуванням віку, статі й анатомічного розміщення. Плоскі (Кларківські) невуси були додатково поділені відповід-

но до дермоскопічної схеми на ретикулярні, глобулярні або безструктурні.

Результати. Завдяки використанню непараметричних методів встановлено, що кількість невусів у літніх людей знизилася у зв'язку зі зникненням ретикулярного невусу ($p < 0,05$). На відміну від нього безструктурні і внутрішньошкірні невуси (Унни і Мішера) зберігаються навіть у літньому віці. Невуси на тулубі, кінцівках, голові та шиї представлено у 57,6; 31,0 і 11,3 % випадків відповідно. Характерно, що ретикулярних невусів не виявлено на голові та в ділянці шиї.

Висновки. З віком поступово зменшується загальна кількість невусів з урахуванням даних когорти у віці понад 60 років.

Пірсинг: ускладнення та запобігання ризикам для здоров'я

J. Holbrook, J. Minocha, A. Laumann // Am. J. Clin. Dermatol.— 2012. — Vol. 13, iss. 1. — P. 1—17.

Пірсинг тіла і мочки вуха на сьогодні — загальнопрактика в США. Малі ускладнення, зокрема інфекції і кровотечі, спостерігаються часто. Хоча й серйозні ускладнення реєструються зрідка. Медичні працівники повинні бути інформовані про наслідки пірсингу.

Ускладнення залежать від зони пірсингу, використуваних матеріалів, досвіду виконавця, дотримання гігієни та післяопераційного догляду. Локалізовані інфекції є загальними. Виявлялися системні інфекції, зокрема вірусний гепатит і синдром токсичного шоку, та віддалені інфекції — ендокардит і абсцеси мозку. Інші загальні ускладнення — алергійний контактний дерматит (наприклад, від нікелю або латексу), кровотечі, рубці і келоїди, пошкодження нервів і порушення порядку медичних процедур.

Зареєстровано специфічні ускладнення за локалізацією. Оральний пірсинг може призвести до

проблем мови і прийому їжі, слинотечі, стоматологічних проблем. Оральний та назальний пірсинг може бути аспірованим або врослим, що вимагає хірургічного видалення. Пірсингові канали вуха, сосків, пупка схильні до розриву. Пірсинг сосків може призводити до галактореї. Генітальний пірсинг призводить до безпліддя й обструкції сечівника внаслідок утворення шрамів. У чоловіків можливі пріапізм і свищі. Вагітні або жінки, які годують груддю і мають пірсинг чи виявляють бажання мати його, повинні бути поінформовані про можливість ускладнень, які можуть вплинути на них або їхніх дітей.

Профілактика є ключовим моментом. Охочі мати пірсинг повинні пройти всебічне обстеження для індивідуального запобігання ускладненням та обрати кваліфікованого фахівця для виконання пірсингу.

Отримано першу вакцину проти гепатиту С

За даними сайту BBC <http://www.bbc.co.uk>.

Оксфордський університет (Велика Британія) провів тестування вакцини проти гепатиту С на 41 добровольцеві і зробив висновок про її придатність. За словами фахівців, досі вони не могли розробити вакцини, оскільки вірус постійно змінює свою форму.

Відомо, що довгі роки людина може жити з вірусом гепатиту С, навіть не підозрюючи про це. А за цей час тканини печінки руйнуються. Згідно з даними ВООЗ, у світі від сироваткового гепатиту страждають 170 мільйонів людей. Донедавна вірус вдавалося контролювати лише за допомогою ліків, але захворювання було невилковним. Британські ж фахівці вирішили прицільно впливати

на внутрішню структуру вірусу, а не на його поверхню. Коментує професор Paul Klenerman: «Саме всередині міститься ключова частина вірусу. Ми модифікували вірус грипу, використовуючи генетичний матеріал гепатиту С. Так вдалося змусити імунну систему атакувати гепатит».

Як показав експеримент, вакцина ініціювала потужну імунну відповідь, що залишалася активною мінімум протягом року, не провокуючи серйозних побічних ефектів. Цей результат дає можливість перейти до другої частини випробувань. Найближчим часом дослідники мають намір дати вакцину людям, що належать до групи ризику зараження вірусом гепатиту С.

Регулярне вживання пива — фактор ризику розвитку псоріазу у схильних до нього осіб

За даними сайту <http://www.likar.info>.

Співробітники лікарні Бостона Brigham and Women's (США) проаналізували дані 82 869 жінок віком від 27 до 44 років, які взяли участь у проспективному дослідженні здоров'я медсестер з 1991 до 2005 року. До початку дослідження жодна з учасниць не хворіла на псоріаз.

Після введення поправок на вік, фізичну активність, дієту, масу тіла і ставлення до куріння

виявилось, що у жінок, які випивають п'ять і більше стандартних 350-мілітрових порцій звичайного пива на тиждень, ризик розвитку псоріазу приблизно в 2,3 рази вищий, ніж у непитуєщих. Вживання аналогічних (у перерахунку на чистий спирт) доз інших напоїв, зокрема «легкого» пива, і менших доз звичайного пива на ризик псоріазу не впливало.

Вітиліго: нові парадигми

D. Parsad // *Ind. J. Dermatol., Venerol. Leprol.* — 2012.— Vol. 78, iss. 1.— P. 17—18.

Вітиліго є найпоширенішим депігментувальним розладом, який має величезний вплив на якість життя пацієнтів. Існує кілька теорій патогенезу вітиліго, але точна причина зникнення меланоцитів залишається невідомою. До теорій деструкції меланоцитів зараховують теорії аутоімунних механізмів, цитотоксичних механізмів, внутрішніх дефектів меланоцитів, оксидант-антиоксидантних механізмів і нейронних механізмів. Нещодавно запропоновано нову теорію меланокіторегії, відповідно до якої депігментація в зонах вітиліго є результатом хронічного відтоку меланоцитів, що називається меланокіторегією і, можливо, пов'язано з підвищеною чутливістю до механічних і хімічних впливів на шкіру. На сьогодні актуальними є саме нові інтегровані теорії, що

враховують відтік меланоцитів і трансепідермальну елімінацію їх, нейронно-біохімічні та аутоімунні гіпотези. Автор доходить висновку, що можуть існувати різні патогенетичні механізми для різних підтипів вітиліго, причому меланокіторегія може відігравати важливу роль при деяких варіантах цієї хвороби.

Критичною є оцінка нинішніх методів лікування вітиліго, оскільки ми ще далекі від ідеального лікування недуги. На сьогодні існує широкий спектр ефективних методів лікування вітиліго, однак у середньому найкращого рівня репігментації не досягають 70 %, причому найтяжче репігментуються акральні ділянки та ураження з лейкотріхією. Можливо, розв'язання проблеми є поєднання різних методів лікування.

Підготував В.В. Короленко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

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 менше 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